

WOJCIECH LANGWIŃSKI<sup>1</sup>, MARTA TRZECIAK<sup>2</sup>, MAREK SKRZYPSKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Klinika Pneumonologii  
Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

<sup>2</sup>*Katedra Mikrobiologii Ogólnej i Środowiskowej  
Uniwersytet Przyrodniczy  
Wołyńska 35, 60-637 Poznań*

<sup>3</sup>*Katedra Fizjologii i Biochemii Zwierząt  
Uniwersytet Przyrodniczy  
Wołyńska 35, 60-637 Poznań  
E-mail: wlangwinski654@gmail.com  
mt.marta.trzeciak@gmail.com  
mskrzyps@up.poznan.pl*

## CUKRZYCA TYPU 2 – PRZEGLĄD AKTUALNEGO STANU WIEDZY\*

### WPROWADZENIE

Cukrzyca (ang. diabetes mellitus) stanowi przewlekłą chorobę metaboliczną powszechnie występującą na całym świecie. Pierwszy udokumentowany opis objawów charakterystycznych dla tego schorzenia pochodzi z okresu starożytnego Egiptu (około 3000 rok p. n. e.). Po raz pierwszy terminu cukrzyca (ang. diabetes) użył Arzteziusz z Kapadocji, który określił tą nazwą chorobę związaną z nadmiernym pobieraniem płynów i wzmożonym oddawaniem słodkawego moczu. W 1869 r. Paul Langerhans, w swoich badaniach nad anatomią trzustki, odkrył skupiska komórek obecnie znanych pod nazwą „wyspy Langerhansa”. Dalsze badania Merzringa i Minkowskiego udowodniły, że resekcja tego narządu prowadzi do rozwinięcia się u psów objawów cukrzycowych. Pomimo tak wczesnego rozpoznania i opisanie tej choroby, problem jej leczenia pozostał nierozwiązany aż do początku XX w. Przełomem w badaniach nad cukrzycą było odkrycie insuliny w 1922 r. przez Fredericka Bantinga i Charlesa Besta, za co pierwszy z badaczy rok później otrzymał Nagrodę Nobla (ROSENFELD 2002).

Według obecnego stanu wiedzy, cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną spowodowaną niewystarczającą produkcją insuliny i/lub spadkiem wrażliwości tkanek obwodowych na ten hormon, czego skutkiem jest podwyższone stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia) (WHO 2016). Przyjmując jako kryterium dostępność endogennej insuliny, dokonano podziału choroby na cukrzycę typu pierwszego (ang. type 1 diabetes mellitus, T1DM) i typu drugiego (ang. type 2 diabetes mellitus, T2DM). Pierwsza z wymienionych (tzw. insulinozależna, młodzieńcza) jest schorzeniem autoimmunologicznym, spowodowanym zniszczeniem komórek  $\beta$ -trzustki (AHMED 2002, KORZENIOWSKA i JABLECKA 2008, OLOKOBA i współaut. 2012, ROTH i współaut. 2012). Skutkuje to brakiem insuliny w organizmie i koniecznością jej regularnego podawania (iniekcje, specjalistyczne pompy insulinowe) (MATEJKO 2012). Natomiast cukrzyca typu 2 (insulinozależna) jest spowodowana tzw. insulinoopornością, czyli zmniejszoną wrażliwością tkanek docelowych na insulinę, jak również często późniejszymi zaburzeniami jej wydzielania. T2DM jest niewątpliwie chorobą złożoną, w której znaczącą rolę pełnią czynniki środo-

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, insulinooporność, komórki  $\beta$ -trzustki

\*Artykuł został sfinansowany w ramach grantu Iuventus plus (IP 2014 042273) przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

wiskowe, a nowe badania potwierdzają w patogenezie tej choroby istotny wpływ podłoża zarówno genetycznego (cukrzyca monogenowa i wielogenowa), jak i epigenetycznego (KWAK i PARK 2016). W kolejnych latach pojawiły się doniesienia dotyczące diagnostyki i leczenia innych postaci cukrzycy, w tym cukrzyca ciążowej, która w Polsce dotyka średnio 3,4% kobiet spodziewających się dziecka (KAMPMANN i współaut. 2015).

Rosnący odsetek zachorowań na cukrzyce typu 2 skłania do szerszych i bardziej wnikliwych prac nad jej patogenezą, profilaktyką i leczeniem (MAŁECKI 2006). W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący rozwoju i przebiegu cukrzycy typu 2. Opisano mechanizm powstawania, profilaktykę i obecnie stosowane leczenie, a także rekomendowane i eksperymentalne terapie mogące w przyszłości istotnie przyczynić się do ograniczenia rozwoju i zapadalności na tę chorobę.

## CUKRZYCA TYPU 2 – NAGŁĄCY PROBLEM

Pomimo szerokiej wiedzy i licznych społecznych programów anty-cukrzycowych, zapadalność na cukrzyce gwałtownie rośnie. Wykazano, że w 2014 r. liczba osób chorych na cukrzyce typu 1 i 2 wyniosła na świecie aż 387 milionów. Szacuje się, że do 2035 r. liczba ta wzrośnie nawet do 592 milionów, z czego tylko 8% chorych rozwija T1DM (IDF 2015). W związku z tym głównym problemem socjoekonomicznym jest obecnie cukrzyca typu 2, do niedawna uważana za chorobę wieku starczego, wywierającą niski wpływ na światowy stan zdrowia (SMOLIS-BAK i współaut. 2014). Postępujące zmiany w trybie życia ludzi, które są nieodłącznym elementem rozwoju cywilizacyjnego, stawiają cukrzyce typu 2 wśród chorób społecznych, istotnie wpływających na ludzkie życie i często przyczyniających się do przedwczesnej śmierci. Obecnie choroba ta jest najczęściej diagnozowana u pacjentów powyżej 30. roku życia i szacuje się, że jest ona odpowiedzialna za 5% wszystkich przedwczesnych zgonów. Niepokojący wzrost zachorowania zanotowano również w grupie pediatrycznej (ZIMMET i współaut. 2001, PAWLAK i DERLACZ 2011). Przykładowe badania przeprowadzone w japońskich szkołach wykazały, że zapadalność na T2DM przewyższa już liczbę chorych na cukrzyce typu 1. Co ciekawe, wartość energetyczna przyjmowanych posiłków nie zmieniła się w znaczący sposób. Zmianie uległ jedynie skład diety, na korzyść białek i tłuszczów pochodzenia zwierzęcego. Przyczyn tego zjawiska doszukiwać należy w zjawisku globalizacji i industrializacji, czego naturalną

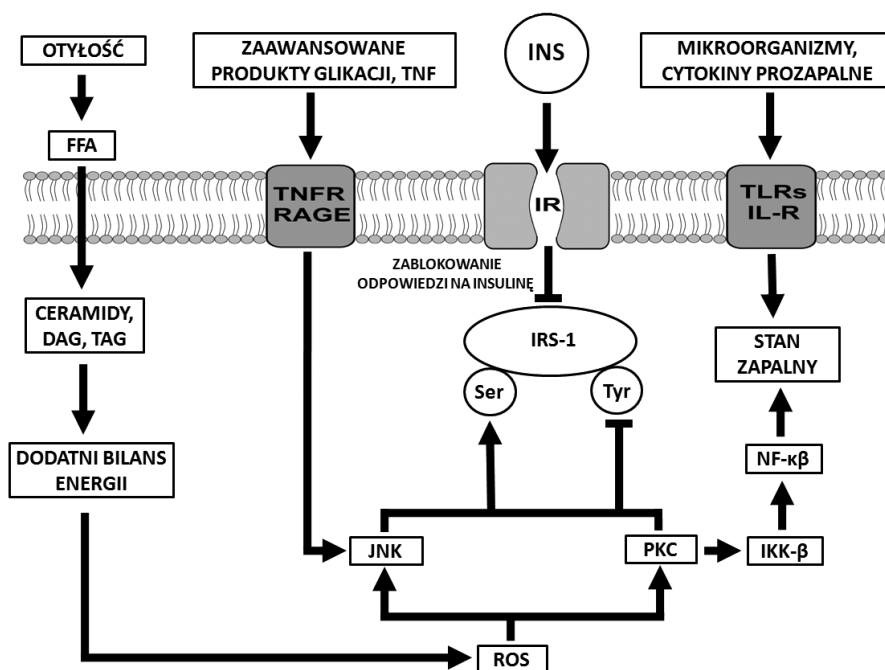
konsekwencją były zmiany upodobań żywieniowych (ZIMMET i współaut. 2001).

Z badań przeprowadzonych w 2014 r. przez amerykańskie Centrum do Zapobiegania i Zwalczania Chorób (ang. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) wynika, że w tamtejszym społeczeństwie niemal co dziesiąta osobą jest chora na cukrzyce typu 2, a jedna trzecia z nich nie jest tego świadoma. Konsekwencją późnego rozpoznania jest fakt, że insulinooporność tkanek i nieprawidłowe wydzielanie insuliny znacząco wyprzedzają pojawienie się klinicznych objawów choroby. Powyższe informacje zmuszają do lepszego poznania mechanizmów leżących u podstaw patogenezы cukrzycy typu 2 i opracowania skuteczniejszych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

## ROZWÓJ INSULINOOPORNOŚCI

W zdrowym organizmie w warunkach fizjologicznych metabolizm cukrów podlega regulacji głównie przez naprzemienne wydzielanie dwóch kluczowych hormonów: glukagonu i insuliny, które w antagonistyczny sposób wpływają na stężenie glukozy we krwi obwodowej. Pierwszy z nich (glukagon) odpowiada za jej uwalnianie (z rezerw magazynowanych w wątrobie w postaci glikogenu) powodując tym samym wzrost stężenia glukozy we krwi. Insulina z kolei, obniżając stężenie glukozy przywraca normoglikemię po posiłku. Odpowiedź komórkowa na insulinę rozpoczyna się od jej przyłączenia do właściwego receptora błonowego (ang. insulin receptor, IR) w wyniku czego ulega on dimeryzacji, a następnie autofosforylacji w obrębie reszt tyrozynowych. Fosforylacji ulegają następnie reszty tyrozynowe substratu receptora insulinowego (ang. insulin receptor substrate, IRS), który poprzez kinazę aktywowaną mitogenem (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK) lub kinazę 3 fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) reguluje dalszą odpowiedź komórki na insulinę. Wspomniany mechanizm odpowiedzialny jest za wzmożone pobieranie glukozy do komórki i syntezę glikogenu (PAWLAK i DERLACZ 2011).

Pierwszym kluczowym objawem związanym z rozwojem cukrzycy typu 2 jest spadek wrażliwości tkanek docelowych na działanie insuliny (insulinooporność), której początkowo nie towarzyszy podwyższone stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia). W odpowiedzi na insulinooporność organizm zmuszony jest do produkcji większych ilości insuliny celem kompensacji wspomnianego spadku wrażliwości tkanek. Skutkuje to podwyższonym stężeniem insuliny we krwi (hiperinsulinemia), utrzymującym się nawet



Ryc. 1. Molekularny mechanizm rozwoju insulinooporności w adipocytach i związanym z nią stanem zapalnym.

Na skutek zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej dochodzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia produktów pochodzących z niepełnego utleniania FFA. Dodatni bilans energetyczny skutkuje powstawaniem reaktywnych form tlenu i syntezą kinaz aktywowanych stresem. Dochodzi do fosforylacji reszt serynowych IRS-1 i aktywacji czynnika NF- $\kappa$ B. Wynikiem tych przemian jest powstanie bloku w przekaźnictwie sygnału między IRS-1 a IR oraz rozwój stan zapalny (wg PAWLAK i DERLACZ 2011).

do kilku lat. Hiperglikemia pojawia się wówczas, kiedy wspomniana kompensacja przestaje funkcjonować prawidłowo na skutek upośledzenia funkcji komórek  $\beta$ -trzustki (LE-ROITH 2002, MAŁECKI 2006).

W patogenezie cukrzycy typu 2 i związanej z nią insulinooporności decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe, m.in. siedzący tryb życia, stosowanie używek (alkohol, papierosy), dieta wysokotłuszczowa czy związana z nią otyłość (ZIMMET i współaut. 2001, SCHOFIELD i SUTHERLAND 2012). W trakcie przyrostu tkanki tłuszczowej zachodzą w niej procesy stymulujące syntezę, m.in. wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fatty acids, FFA), adipokin (angiotensyny 2, rezystyny, leptyny), czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) oraz interleukin 1 i 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6). Związki te hamują działanie insuliny, indukując tym samym insulinooporność tkanek. Kluczową rolę w tym procesie odgrywiają wolne kwasy tłuszczowe, których stężenie u osób otyłych jest istotnie podwyższone. Związki te uwalniane są z komórek do osocza w procesie lipolizy. Na drodze ich estryfikacji powstają ceramidy, diacyloglicerole (DAG, ang. diacylglycerol) i triacyloglicerole (ang. triacylglycerol, TAG), których rozkład jest przyczyną wzrostu globalnego

poziomu energii pod postacią ATP, NADP i acetylo Co-A. Skutkuje to wzrostem stężenia reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS) i zwiększoną ekspresją kinaz aktywowanych stresem: kinazy białkowej C (ang. protein kinase C, PKC) oraz kinazy fosforylującej N-końcową część białka Jun (ang. c-Jun N-terminal kinase, JNK). Pierwsza z wymienionych (PKC) fosforyluje inhibitor białka NF- $\kappa$ B (ang. inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit  $\beta$ , IKK- $\beta$ ), powodując jego aktywację. Dodatkowo, IKK (podobnie jak kinaza JNK) blokuje fosforylację reszt tyrozynowych substratu receptora insulinowego (IRS). Następuje fosforylacja reszt serynowych IRS, czego efektem jest upośledzenie reakcji komórek na insulinę (HAMEED i współaut. 2015). Skutkuje to pobieraniem nadmiarowych ilości glukozy oraz wzrostem jej stężenia we krwi obwodowej. Upośledzeniu ulegają przede wszystkim tkanki docelowego działania dla tego hormonu, czyli mięśnie szkieletowe, wątroba i komórki śródłonka. Konsekwencją tych zjawisk jest wspomniany już, czasowy wzrost stężenia glukozy we krwi, który u osób ze zdiagnozowaną, rozwiniętą formą cukrzycy może być stanem przewlekłym (BODEN 2008, ALEXIADOU i DOUPIS 2012, HAMEED i współaut. 2015).

W rozwoju cukrzycy typu 2 niewątpliwą rolę odgrywa również stan zapalny tkanki tłuszczowej. Nagromadzenie FFA skutkuje jej przerostem (hipertrofia) i późniejszym obumieraniem komórek (XU i współaut. 2003). Dochodzi do aktywacji NF- $\kappa$ B, jego translokacji do jądra i syntezy związków biorących udział w indukcji stanu zapalnego, m.in. cytokin, chemoatraktantów, adipokin, naczyniowych oraz międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych. Substancje te rekrutują komórki układu odpornościowego (makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty T) do migracji i adhezji w obrębie tkanek. Osiadłe komórki immunologiczne są źródłem związków prozapalnych, stymulując tym samym dalszą infiltrację tkanki tłuszczowej i podtrzymując stan zapalny. Dodatkowo do aktywacji kinazy JNK i IKK- $\beta$  dochodzi na skutek pobudzenia receptorów błonowych dla substancji prozapalnych, drobnoustrojów (ang. toll-like receptor, TLRs), czynników martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor receptor, TNFR) oraz zaawansowanych produktów glikacji (ang. receptors for advanced glycation end products, RAGE). Te ostatnie powstają, gdy stężenie glukozy we krwi jest istotnie podwyższone. Dochodzi do nieenzymatycznego przyłączenia cząsteczki cukru (głównie glukozy) do białek, tłuszczów lub kwasów nukleinowych. Związki te aktywują wspomniany już czynnik NF- $\kappa$ B odpowiedzialny za rozwój zapalenia oraz dalsze powstawanie nowych zaawansowanych produktów glikacji (ang. advanced glycation end products, AGE). Molekularny mechanizm rozwoju insulinooporności przedstawiono na Ryc. 1 (MCARDLE i współaut. 2013, HAMEED i współaut. 2015, NOWOTNY i współaut. 2015).

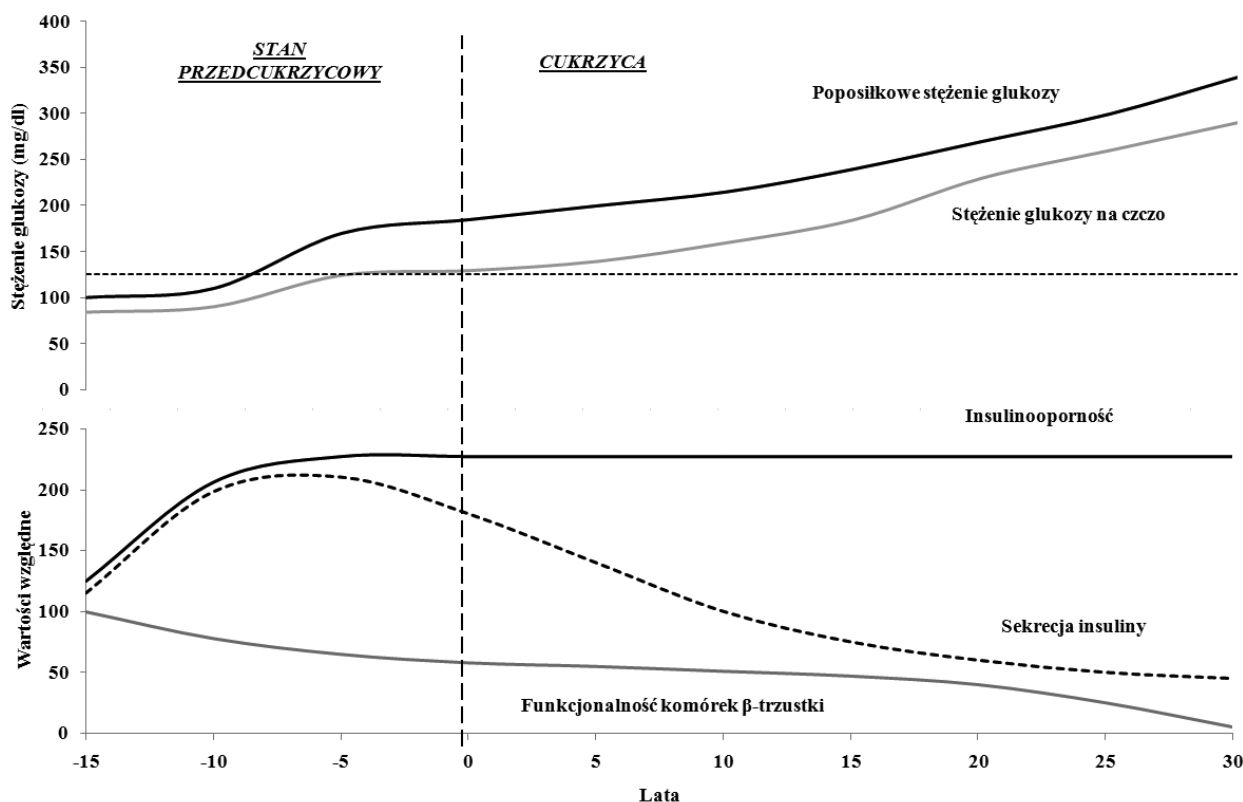
## DYSFUNKCJA KOMÓREK $\beta$ -TRZUSTKI

Synteza insuliny zachodzi w komórkach  $\beta$ , zlokalizowanych w obrębie wysp trzustkowych (dawniej wyspy Langerhansa). Transkrypcja ludzkiego genu *INS* (położonego na krótkim ramieniu chromosomu 11) i późniejsza translacja mRNA skutkuje powstaniem białkowego produktu przejściowego określanego jako preproinsulina. Jest on transportowany do wnętrza siateczki śródplazmatycznej, gdzie podlega procesom enzymatycznej modyfikacji. Produktem tych przemian jest proinsulina, cząsteczka zbudowana z łańcucha A i B, połączonych tzw. łącznikowym peptydem C. Ekspozycja na obecne w siateczce endopeptydazy skutkuje usunięciem wspomnianego peptydu C i powstaniem natywnej cząsteczki insuliny, zbudowanej z 51 aminokwasów. Końcowym etapem jest jej transport do wnętrza aparatu Golgiego i

upakowanie w granule, pod postacią których insulina jest akumulowana w cytoplazmie komórkowej (FU i współaut. 2013).

W warunkach fizjologicznych komórki  $\beta$ -trzustki wydzielają insulinę w odpowiedzi na stymulację odpowiednimi substratami energetycznymi. Najczęściej jest to glukoza. Wraz z transportem glukozy przez błonę komórkową następuje jej utylizacja z jednoczesnym wytworzeniem energii pod postacią adenozyntrifosforanu (ATP). Ten ostatni blokuje ATP-wrażliwe kanały potasowe, czego skutkiem jest depolaryzacja błony komórkowej i otwarcie bramkowanego napięciem kanałów wapniowych typu L (SKRZYPSKI i współaut. 2013). Pod wpływem tych procesów dochodzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i do sekrecji, na drodze egzocytozy, granul insuliny do przestrzeni pozakomórkowej (ASHCROFT i RORSMAN 2012). Sekrecja tego hormonu w zdrowym organizmie odbywa się w dwóch fazach: pierwszej, stymulowanej posiłkiem (tzw. poposiłkowej), i drugiej, podstawowej (między posiłkowej) (PRATO i współaut. 2002).

W patogenezie cukrzycy typu 2 wydzielanie insuliny ulega zazwyczaj spadkowi. U przyczyn tego zjawiska leży mechanizm zaprogramowanej śmierci (apoptozy) komórki  $\beta$ -trzustki, prowadzący do redukcji ich liczby (BUTLER i współaut. 2003). Do czynników powodujących obumieranie komórek należy między innymi: obecność złogów amyloidu, cytokiny, wspomniane już wcześniej FFA, czy podwyższone stężenie glukozy we krwi (HAMEED i współaut. 2015). Te dwa ostatnie czynniki indukują stres w obrębie siateczki śródplazmatycznej komórek  $\beta$ -trzustki, czego konsekwencją są zmiany stężenia jonów wapnia i apoptoza komórek. Co ciekawe, badania przeprowadzone przez MARSELLI i współaut. (2013) sugerują, że zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$ -trzustki nie są wyłącznie związane z ich obumieraniem. Autorzy przeprowadzili barwienie immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciała skierowanego przeciwko insulinie, wykazując istotnie niższe stężenie hormonu w tkankach chorych na cukrzycę typu 2. Dalsza analiza z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego wykazała jednak, że w przypadku chorych na T2DM liczba komórek  $\beta$ -trzustki była obniżona tylko o ok. 10% w porównaniu do osób zdrowych. Co ciekawe, zaobserwowano obecność licznych granuli (ziaren insuliny) w przestrzeni pozakomórkowej, co według autorów skutkuje jej obniżonym stężeniem w komórkach (i fałszywie pozytywnym wynikiem apoptozy komórek  $\beta$ -trzustki). Niezależnie od patomechanizmu, w organizmie dochodzi do wspomnianego zaburzenia w wydzielaniu insuli-



Ryc. 2. Krzywa przedstawiająca rozwój cukrzycy typu 2 (wg TOBIN i współaut. 2012).

ny i rozwoju tzw. lipotoksyczności i glukotoksyczności komórek (BACHAR i współaut. 2009). Upośledzeniu ulega przede wszystkim pierwsza (poposiłkowa) faza wydzielania insuliny, co prowadzi do obniżonej sekrecji tego hormonu. Wzrost stężenia glukozy we krwi (spowodowany zaburzeniami fazy I) może być rekompensowany wzmożoną sekrecją insuliny w fazie II. Skutkuje to, wspomnianą już wyżej, hiperinsulinemią, która czasowo normuje poziom glukozy w organizmie (DEL PRATO i TIENGO 2001).

Do rozwinięcia objawów T2DM może dojść również na skutek zaburzeń związanych bezpośrednio z samym procesem biosyntezy insuliny. Dobrym tego przykładem są badania cukrzycy ciążowej (ang. gestational diabetes mellitus, GDM) przeprowadzone przez PRENTICE i współaut. (2014). W Polsce wspomniany typ cukrzycy rozwija średnio 3,4% kobiet spodziewających się dziecka. Dokładna przyczyna jej powstania ciągle pozostaje nieznana, jednak podejrzewa się, że kluczową rolę mogą odgrywać towarzyszące ciąży zmiany hormonalne (np. podwyższone stężenie kortyzolu) (HORNES i KÜHL 1986). PRENTICE i współaut. (2014) wykazali podwyższone stężenie kwasu CMPF (kwas 3-karbonyl-4-metylo-5-propylo-2-furanopropionowy) w osoczu pobranym od kobiet ze

zdiagnozowaną cukrzycą ciążową i pacjentów z potwierdzoną cukrzycą typu 2. CMPF powstaje w wyniku połączenia furanowych kwasów tłuszczowych i estrów fosfolipidów lub cholesterolu, których podwyższone stężenie obserwuje się w osoczu osób chorych na cukrzycę typu 2. Autorzy, wykorzystując myszy model *in vivo* wykazali, że dootrzewnowe podawanie zwierzętom CMPF powoduje rozwinięcie objawów typowych dla T2DM. Upośledzeniu ulegały komórki  $\beta$ -trzustki, gdzie CMPF redukuje mitochondrialną syntezę ATP, stymulując jednocześnie powstawanie reaktywnych form tlenu. Podwyższone wewnątrzkomórkowe stężenie tych ostatnich, poprzez modulację aktywności kinaz białkowych, wpływało na czynniki transkrypcyjne odpowiedzialne za proces biosyntezy insuliny.

Do zaburzeń sekrecji insuliny dochodzi również na skutek mutacji w obrębie genów odpowiedzialnych za modyfikację cząsteczek transportowego RNA (tRNA). Stanowią one kluczowy element podczas procesu syntezy białka na matrycy mRNA (translacji), a ich rola polega na dostarczaniu odpowiedniego aminokwasu do rybosomu (TORRES i współaut. 2014). Przykładem wspomnianych zaburzeń mogą być badania prowadzone nad mutacjami w obrębie genu *cdk11* (ang.

CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1). Gen ten koduje enzym odpowiedzialny za przyłączenie grup metylowych (metylotransferaza) do cząsteczki tRNA dostarczającej lizynę do rybosomu. Wykazano, że jego mutacja prowadzi do upośledzenia metylacji lizyno-specyficznego tRNA i zaburzenia powstawania preproinsuiny w komórkach  $\beta$ -trzustki (WEI i i współaut. 2011).

Schematyczne ujęcie przebiegu cukrzycy typu 2, z uwzględnieniem postępującej insulinooporności, zaburzeń w funkcjonowaniu komórek  $\beta$ -trzustki i towarzyszącym im zmianom w stężeniu glukozy we krwi zostało przedstawione na Ryc. 2.

### WPŁYW UWARUNKOWAŃ EPIGENETYCZNYCH I GENETYCZNYCH NA PATOGENEZĘ CUKRZYCY TYPU 2

Niezwykła złożoność mechanizmów zaangażowanych w patogenezę cukrzycy typu 2 sugeruje, że istotną rolę mogą odgrywać zmiany o charakterze genetycznym, jak i epigenetycznym. Te ostatnie polegają na modyfikacji ekspresji genów w mechanizmie niezależnym od zmian w ich sekwencji nukleotydowej. Kluczowe są liczne modyfikacje (np. acetylacje i metylacje), do których dochodzi w obrębie histonów. Zmiany te, poprzez rozluźnianie (nieaktywnej transkrypcyjnie heterochromatyny) i skręcanie (aktywnej transkrypcyjnie euchromatyny) chromatyny udostępniają lub odpowiednio ograniczają dostęp czynników transkrypcyjnych do właściwej im sekwencji DNA. Finalnym efektem tych przemian jest specyficzna regulacja transkrypcji określonych genów. Do epigenetycznych modyfikacji może dochodzić również na skutek kowalencyjnego przyłączenia grup metylowych (metylacja) do DNA, zachodzących najczęściej w regionach bogatych w cytozynę i guaninę (tzw. wyspy CpG). Efektem tej modyfikacji jest wyciszenie ekspresji danego genu. W literaturze naukowej opisano wiele badań przeprowadzonych nad wpływem metylacji DNA w aspekcie T2DM. Na niewątpliwą uwagę zasługują badania KARACHANAK-YANKOVEJ i współaut. (2015). Autorzy zbadali ekspresję genu *MBD2* (ang. methyl-CpG binding domain protein 2) u pacjentów z potwierdzoną cukrzycą typu 2 i osób kontrolnych. Produktem tego genu jest białko wiążące zmetylowaną cytozynę, odpowiedzialne za rekrutację deacetylaz histonów i w efekcie za skręcanie chromatyny, czyniąc ją tym samym nieaktywną transkrypcyjnie (mechanizm wyciszania genów). Autorzy wykazali, że ekspresja *MBD2* jest ponad dziesięciokrotnie wyższa u pacjentów z potwierdzoną T2DM, w porównaniu do osób grupy kontrolnej. Dodatkowo analizowano poziom

metylacji wybranych genów związanych z odpowiedzią na stres oksydacyjny, naprawą uszkodzonego DNA, apoptozą i stanem zapalnym. Istotnie podwyższony poziom metylacji wykazano w przypadku genów *Prdx2* (ang. peroxiredoxin-2), *SCARA* (ang. scavenger receptor class A member), *Tp53* (ang. tumor protein p53) i *BRCAl* (ang. breast cancer type 1 susceptibility). Epigenetyczne wyciszenie genów zaangażowanych w procesy redukujące stres komórkowy (*Prdx2*) oraz stymulujące procesy naprawcze i kierujące apoptozą (*Tp53*), znacząco obniża zdolność obronną komórek.

Oprócz czynników epigenetycznych, w patogenezie cukrzycy typu 2 biorą udział również uwarunkowania genetyczne. Szczególnie wysoką zapadalność na tę chorobę (jak również wysoki odsetek ludzi otyłych) wykazano w populacjach, które w przeszłości były szczególnie narażone na chroniczne braki w dostępności pokarmu, np. amerykańskie plemię Indian Pima czy mieszkańcy wysp Oceanu Spokojnego, między innymi wyspy Nauru (RAVUSSIN i współaut. 1994, KONARZEWSKI 2006). Wyjaśnienie tej zależności zaproponował w 1962 r. amerykański badacz James V. Neel, który określił ją mianem teorii „oszczędnego genotypu”. Zgodnie z tą hipotezą organizm ludzki w trakcie ewolucji wykształcił mechanizm metaboliczny odpowiedzialny, poprzez zwiększenie sekrecji insuliny, za wzmoczone pobierane pożywienia (i związane z tym magazynowanie tkanki tłuszczowej) w okresach obfitości w pokarm. Nagromadzona tkana tłuszczowa miała za zadanie chronić organizm przed śmiercią z głodu w okresach niedoboru pożywienia. Niemniej w czasach współczesnych, gdzie dostępność pokarmu nie stanowi problemu, wspomniany mechanizm powoduje nadmierne odkładanie tłuszczu, co prowadzi do otyłości. Dodatkowo, wzmoczona sekrecja insuliny skutkuje rozwojem insulinooporności tkanek docelowych, co wraz z podwyższoną masą ciała przyczynia się do rozwoju cukrzycy typu 2 (NEEL 1962).

Zauważono również, że niektóre mutacje lub polimorfizmy pojawiające się w pojedynczych (cukrzyca monogenowa) lub wielu genach (cukrzyca wielogenowa) predestynują do rozwoju zarówno otyłości, jak i insulinooporności, przyczyniając się tym samym do rozwoju cukrzycy typu 2. Potwierdzało by to obserwacje, że niektóre grupy etniczne lub osoby spokrewnione są bardziej narażone na rozwinięcie tej choroby, mimo iż czynniki środowiskowe wcale na to nie wskazują (SCHINNER i współaut. 2005, SKUPIEŃ i współaut. 2006).

Innym czynnikiem predestynującym do rozwoju insulinooporności i zaburzeń w se-

krecji insuliny jest obniżona masa około-urodzeniowa noworodków, czego przyczyną może być niedożywienie matek w okresie ciąży (tzw. hipoteza „oszczędnego fenotypu”) (HALES i BARKER 2001). Ciekawym uzupełnieniem powyższych informacji są badania EINSTEIN i współaut. (2010) przeprowadzone na materiale pobranym z krwi pępowinowej kobiet, które w okresie ciąży przeszły niedożywienie. Autorzy wykazali istotne różnice we wzorze metylacji w obrębie genu *HNF4A* (ang. hepatocyte nuclear factor 4 alpha) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Mutacje genu *HNF4A* były często notowane w badaniach nad genetycznym podłożem cukrzycy typu 2 (MOHLKE i BOEHNKE 2005).

## POSTĘPOWANIE W CUKRZYCY TYPU 2

Zapobieganie i leczenie cukrzycy jest dużym wyzwaniem dla zdrowia publicznego i opiera się głównie na zmianie trybu życia oraz wprowadzeniu określonych zaleceń dietetycznych. Zmiany w diecie pacjenta mają prowadzić do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy oraz optymalnego stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy krwi, uzyskania i utrzymania prawidłowej masy ciała oraz optymalnych wartości ciśnienia tętniczego krwi (PTD 2014). W dziesięcioletnich obserwacjach prowadzonych przez Diabetes Prevention Program (DPP) zaobserwowano, że zmiana stylu życia, polegająca na wprowadzeniu diety i aktywności fizycznej, doprowadziła do 31–58% redukcji częstości występowania cukrzycy (MISRA 2009, DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP i współaut. 2009).

Znaczącą rolę w funkcjonowaniu chorego na cukrzycę ma również regularne przeprowadzanie badań lekarskich i unikanie używek (SIERAKOWSKA-SITKIEWICZ i KARNAFEL 2008). W przypadku cukrzycy typu 2 zasadniczym zaleceniem jest obniżenie i utrzymanie prawidłowej masy ciała, co wiąże się z dostosowaniem całkowitej kaloryczności spożywanych posiłków do wieku, aktywności fizycznej i masy ciała pacjenta, aby uzyskać powolną i systematyczną redukcję masy ciała, na poziomie 0,5–1 kg na tydzień. Dieta stosowana przez chorego powinna opierać się na wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i indywidualnych kryteriach ustalonych przez lekarza. Kluczowe jest ograniczenie węglowodanów prostych do minimum oraz odpowiedni udział procentowy wartości energetycznej w diecie, mianowicie 40–50% węglowodanów, 30–35% tłuszczów i 15–20% białka (którego co najmniej połowę powinno stanowić białko roślinne). Pacjentom o zwiększonym ryzyku chorób

sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub diety typu DASH (ang. dietary approaches to stop hypertension), która według badań istotnie obniża ciśnienie już po dwóch tygodniach stosowania (LIESE i współaut. 2009). Istotne jednak jest, aby zmiany wprowadzane w diecie i stylu życia pacjentów opierały się na zaleceniach lekarza oraz były długofalowe i stale monitorowane, co zwiększa ich efektywność (DUNKLEY i współaut. 2014).

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej informacji na temat skuteczności operacji bariatrycznych u chorych na cukrzycę typu 2, a także na temat procesów patofizjologicznych będących następstwem takiego sposobu leczenia. Stwierdzono, że zablokowanie receptorów glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide-1, GLP-1), co skutkowało obniżeniem stężenia GLP-1 towarzyszącego gastrektomii przy leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2, nie pogorszyło tolerancji węglowodanowej, pomimo zmniejszenia sekrecji insuliny (JIMÉNEZ i współaut. 2014). Niewątpliwie poznanie skutków operacji bariatrycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości przyniesie nowe informacje o patogenezie tych schorzeń, funkcjonowaniu komórek  $\beta$  i osi jelitowo-trzustkowej (GOLDFINE i PATTI 2014). Jednak niektóre dane wskazują na tylko częściowy powrót funkcji komórek  $\beta$ , pomimo remisji T2DM. Badacze sugerują, że poprawa funkcjonowania komórek  $\beta$  spowodowana jest redukcją wyjściowej masy ciała i odpowiedzią wydzielniczą GLP-1 (DUTIA i współaut. 2014). Można więc stwierdzić, że operacje bariatryczne nabierają coraz większego znaczenia w leczeniu otyłości i T2DM, ale niezbędne jest uwzględnianie czynników prognostycznych i restrykcyjne przestrzeganie zaleceń pooperacyjnych.

## POSTĘPY W DIABETOLOGII

Dokonania w dziedzinie nauk medycznych, w tym również diabetologii, mają charakter ciągły i dotyczą zazwyczaj patogenezy choroby i wprowadzania nowych leków. Z tego powodu na szczególną uwagę zasługują aktualizowane każdego roku zalecenia amerykańskiego (ADA 2014) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2014).

W 2015 r. w zaleceniach opublikowanych przez ADA i EASD (ang. European Association for the Study of Diabetes), dotyczących leczenia hiperglikemii u chorych na T2DM, pojawiły się informacje o włączeniu do leczenia blokerów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium-glucose transport proteins, SGLT-2), czyli glifozyn. Natomiast w schemacie wprowadzania insulinoteracji

pii, po leczeniu insuliną bazalną zaleca się podawanie pacjentowi agonistów receptora GLP-1 (INZUCCHI i współaut. 2015). Metformina natomiast jest zalecana jako lek, który powinien być stosowany we wszystkich następnych etapach leczenia, ponieważ wykazuje wielokierunkowe działanie metaboliczne (FERRANNINI 2014). Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2014) w swoich zaleceniach dopuszcza stosowanie w monoterapii innych leków doustnych, ale dopiero w przypadku, gdy metformina nie jest tolerowana przez pacjenta bądź istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Kolejnym rozpatrywanym zagadnieniem w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 są zróżnicowane stanowiska, co utrudnia wybranie postępowania optymalnego dla danego pacjenta. Ujednoczenie publikowanych nieustannie zaleceń jest niezwykle trudne, ale może stać się ważnym punktem odniesienia dla lekarzy na co wskazują TAN i współaut. (2014). Grupa The Guideline Advantage (TGA), składająca się z amerykańskich onkologów, kardiologów i diabetologów, podjęła się próby zniwelowania różnic i usystematyzowania wydawanych przez poszczególne towarzystwa naukowe rekomendacji, co według BUFALINO i współaut. (2014) może istotnie ulepszyć funkcjonowanie podstawowej opieki zdrowotnej.

Również zalecenia dotyczące terminu wprowadzenia insulinoterapii różnią się między sobą. HOME i współaut. (2014) stwierdzili, że insulinoterapia jest włączana do leczenia zbyt późno, dlatego jej pozytywny wpływ na metabolizm nie jest w pełni wykorzystany, a gdy istnieją już zaawansowane zmiany sercowo-naczyniowe przy stosowaniu insuliny występuje duże ryzyko hiperglikemii. Autorzy wskazują również na zbyt małe wykorzystanie insulinoterapii w początkowym okresie leczenia cukrzycy typu 2 oraz w przejściowych zaburzeniach metabolicznych, kiedy zastosowaną insulinę po określonym czasie można zastąpić innymi lekami (HOME i współaut. 2014). W zaleceniach ADA i EASD brak jednak informacji o możliwości wykorzystania w leczeniu samodzielnie przygotowanych mieszanin insuliny, które w Stanach Zjednoczonych są ciągle stosowane (DAVIDSON 2014a, b).

## DONIESIENIA O NOWYCH LEKACH

Większe zrozumienie patofizjologii T2DM przyczyniło się do rozwoju nowego podejścia badawczego w metodach farmakologicznych. Obecnie dostępne są różne klasy środków przeciwcukrzycowych: agoniści receptora GLP-1, inhibitory dipeptydylopeptydazy-IV (ang. dipeptidyl peptidase 4, DPP-4), inhi-

bitory tiazolidynodiony (ang. thiazolidinediones, TZD), analogi insuliny, biguanidy, sulfonilomocznik, meglitynidy oraz syntetyczne analogi amyliny. Ponadto, antagoniści endokannabinoidów, działając na receptor CB1, wykazują obiecujący wpływ na ilość spożywanego pokarmu i poprawiają homeostazę glukozy (NICHOLSON i HALL 2011). Na rynku pojawiają się ciągle nowe preparaty insulinowe, których skład jest przedmiotem licznych badań i modyfikacji.

W pracach naukowych coraz częściej podkreślana jest możliwość identyfikacji odpowiedzi na leki (m.in. metforminę oraz pochodne sulfonilomocznika) za pomocą badań farmakogenetycznych, co pomogłoby zwiększyć indywidualny charakter leczenia pacjenta chorego na cukrzycę typu 2 (MARUTHUR i współaut. 2014). Badania skupiają się także na analogach insuliny. Za ich stosowaniem przemawia mniejsze ryzyko nocnej hiperglikemii, korzystniejszy wpływ na masę ciała i większa kontrola nad czasem działania tych preparatów (GRUNBERGER 2014). DAVIDSON (2014a, b) wskazuje, że preparaty insuliny ludzkiej pozostają tańsze, a różnicy w skuteczności działania obu leków nie zaobserwowano, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 2. W badaniu, które polegało na porównaniu skuteczności mieszanki insuliny analogowych degludec i aspart 30 oraz mieszanek standardowych podawanych 2 razy dziennie chorym na cukrzycę typu 2 stwierdzono, że przy stosowaniu mieszanki analogów zaobserwowano zmniejszenie glikemii na czczo, przy znacznie niższej łącznej dawce insuliny (FULCHER i współaut. 2014).

## PODSUMOWANIE

Cukrzyca typu 2 stanowi przewlekłą chorobę metaboliczną, która występuje powszechnie w społeczeństwie. Pomimo odkrycia wysp Langerhansa w 1869 r. i prowadzenia dalszych, intensywnych badań nad cukrzycą, problem jej leczenia pozostał nierozwiązany aż do wczesnych lat XX w.

Podstawowym objawem związanym z rozwojem cukrzycy typu 2 jest spadek wrażliwości tkanek docelowych na działanie insuliny, co prowadzi do jej nadprodukcji i podwyższonego stężenia we krwi (hiperinsulienmia). Stan ten jest niebezpieczny dla organizmu, ponieważ może utrzymywać się przez wiele lat i prowadzić do poważnych powikłań (LEROITH 2002, MAŁECKI 2006). Wystąpienie zaburzeń dotyczących wydzielania i działania insuliny znacznie wcześniej niż klinicznych objawów choroby, skutkuje późną wykrywalnością tego schorzenia i licznymi powikłaniami.



Z uwagi na decydującą rolę czynników środowiskowych, m.in. siedzącego trybu życia, nieodpowiedniej diety, otyłości (ZIMMET i współaut. 2001), cukrzyca zyskała miano choroby cywilizacyjnej. Według raportu International Diabetes Federation (IDF 2015), co 6 sekund ktoś umiera z powodu cukrzycy lub jej powikłań. W 2035 r. liczba chorych ma wzrosnąć nawet do 592 milionów, z czego coraz większą część będą stanowiły dzieci. Wielu chorych nie jest świadomych postępującego schorzenia; w Polsce około 50% stanowią przypadki cukrzycy nierozpoznanej i nieleczonej (KORZENIOWSKA i JABLEC-KA 2008). Ponadto, co piąty Polak nigdy nie wykonał badania sprawdzającego stężenie glukozy we krwi, a tylko 26% z badanych twierdzi, że wykonuje to badanie corocznie (CZUPRYNIAK 2013). Oprócz czynników środowiskowych, istotną rolę w patogenezie T2DM odgrywiają uwarunkowanie genetyczne i epigenetyczne. W świetle przytoczonych w niniejszym artykule badań, uzasadnione wydaje się prowadzenie dalszych prac nad tym podłożem cukrzycy typu 2, co może zwiększyć skuteczność jej wykrywania i działań profilaktycznych. Badania dotyczące nowych leków i terapii mogą zmniejszyć liczbę powikłań i dysfunkcji towarzyszących cukrzycy oraz zwiększyć komfort życia pacjentów. Z uwagi na rosnące występowanie tej choroby u dzieci, warto zwrócić uwagę na niezwykle ważną rolę programów profilaktycznych i społecznych w zapobieganiu rozwojowi otyłości, coraz częściej prowadzącej do cukrzycy.

#### Streszczenie

Cukrzyca typu 2 stanowi przykład choroby cywilizacyjnej wywierającej istotny wpływ na życie chorego. W ostatnich latach obserwuje się stale rosnący odsetek zachorowań wśród osób dorosłych i dzieci. W patogenezie cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywiają zarówno predyspozycje genetyczne jak i uwarunkowania środowiskowe. Do tych ostatnich należy przede wszystkim nieodpowiednia dieta, w której dominują produkty bogate w nasycone kwasy tłuszczowe i cukry. Nadmierna podaż energetyczna prowadzi do rozwoju nadwagi, a następnie otyłości. Lipoliza triacylogliceroli, w nagromadzonej tkance tłuszczowej, skutkuje uwolnieniem wolnych kwasów tłuszczowych, kluczowych w rozwoju stanu zapalnego i insulinooporności. Wzrost stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia), prowadzi do dysfunkcji komórek  $\beta$ -trzustki i upośledzenia wielonarządowego. Złożoność objawów i podłoża cukrzycy typu 2 sprawia, że opracowanie nowych strategii terapeutycznych i leków jest wyzwaniem dla obecnej medycyny. Dla lekarzy i pacjentów szczególnie ważne są coroczne aktualizowane zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które zawierają wytyczne dotyczące podstawowej opieki nad chorym, leków, diagnostyki oraz prewencji. Naukowcy i lekarze wskazują, że spersonalizowane leczenie, właściwie dobrane leki oraz odpowiednia dieta znacząco wydłużają i zwiększają komfort życia pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2.

#### LITERATURA

- AHMED A. M., 2002. *History of diabetes mellitus*. Saudi Med. J. 23, 373-378.
- ALEXIADOU K., DOUPIS J., 2012. *Management of diabetic foot ulcers*. Diabet. Ther. 3.
- ADA (American Diabetes Association), 2014. *Clinical practice recommendations 2014*. Diabet. Care 37.
- ASHCROFT F. M., RORSMAN P., 2012. *Diabetes mellitus and the  $\beta$  cell: the last ten years*. Cell 148, 1160-1171.
- BACHAR E., ARIAV Y., KETZINEL-GILAD M., CERASI E., KAISER N., LEIBOWITZ G., 2009. *Glucose amplifies fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic  $\beta$ -cells via activation of Mtorc1*. PLoS One 4, doi.org/10.1371/journal.pone.0004954 .
- BODEN G., 2008. *Obesity and free fatty acids (FFA)*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 37, 635-639.
- BUFALINO V., BAUMAN M. A., SHUBROOK J. H., BALCH A. J., BOONE C., VENNUM K., BRADLEY S., WENDER R. C., MINNERS R., ARNETT D., AMERICAN CANCER SOCIETY, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2014. *Evolution of "the guideline advantage": lessons learned from the front lines of outpatient performance measurement*. Circul. Cardiovasc. Qual. Outcom. 64, 157-164.
- BUTLER A. E., JANSON J., BONNER-WEIR S., RITZEL R., RIZZA R. A., BUTLER P. C., 2003.  *$\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2*. Diabetes 52, 102-110.
- CZUPRYNIAK L., 2013. *Niebieska księga cukrzycy*. Koalicja na Rzecz Walki z Cukrzycą, Warszawa.
- DAVIDSON M. B., 2014a. *Self-mixed/split insulin regimen: a serious omission in the ADA/EASD position statement*. Diabet. Care 37, 3-4.
- DAVIDSON M. B., 2014b. *Insulin analogs—is there a compelling case to use them? No!*, Diabet. Care, 37, 1771-1774.
- DEL PRATO S., TIENGO A., 2001. *The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus*. Diabet. Metab. Res. Rev. 17, 164-174.
- DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, KNOWLER W. C., FOWLER S. E., HAMMAN R. F., CHRISTOPHI C. A., HOFFMAN H. J., BRENNEMAN A. T., BROWN-FRIDAY J. O., GOLDBERG R., VENDITTI E., NATHAN D. M., 2009. *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet 17, 1677-1686.
- DUNKLEY A. J., BODICOAT D. H., GREAVES C. J., RUSSELL C., YATES T., DAVIES M. J., KHUNTI I. K., 2014. *Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis*. Diabet. Care 37, 922-933.
- DUTIA R., BRAKONIECKI K., BUNKER P., PAULTRE F., HOMEL P., CARPENTIER A. C., MCGINTY J., LA-FERRÈRE I. B., 2014. *Limited recovery of  $\beta$ -cell function after gastric bypass despite clinical diabetes remission*. Diabetes 63, 1214-1223.
- EINSTEIN F., THOMPSON R. F., BHAGAT T. D., FAZZARI M. J., VERMA A., BARZILAI M., GREALLY J. M., 2010. *Cytosine methylation dysregulation in neonates following intrauterine growth restriction*. PLoS One 5, doi.org/10.1371/journal.pone.0008887.

- FERRANNINI E., 2014. *The target of metformin in type 2 diabetes*. *New Engl. J. Med.* 371, 1547-1548.
- FU Z., GILBERT E. R., LIU D., 2013. *Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes*. *Curr. Diabet. Rev.* 9, 25-53.
- FULCHER G. R., CHRISTIANSEN J. S., BANTWAL G., POLASZEWSKA-MUSZYŃSKA M., MERSEBACH H., ANDERSEN T. H., NISKANEN L. K., BOOST: INTENSIFY PREMIX I INVESTIGATORS, 2014. *Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial*. *Diabet. Care* 37, 2084-2090.
- GOLDFINE A. B., PATTI M. E., 2014. *Diabetes improvement following Roux-en-Y gastric bypass: understanding dynamic changes in insulin secretion and action*. *Diabetes* 63, 1454-1456.
- GRUNBERGER G., 2014. *Insulin analogs-are they worth it? Yes!*. *Diabet. Care* 37, 1767-1770.
- HALES C. N., BARKER D. J. P., 2001. *The thrifty phenotype hypothesis Type 2 diabetes*. *Brit. Med. Bull.* 60, 5-20.
- HAMEED I., MASOODI S. R., MIR S. A., NABI M., GHAZANFAR K., GANAI B. A., 2015. *Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition*. *World J. Diabet.* 6, 598-612.
- HOME P., RIDDLE M., CEFALU W. T., BAILEY C. J., BRETZEL R. G., DEL PRATO S., LEROITH D., SCHERNTHANER G., VAN GAAL L., RAZ I., 2014. *Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges?* *Diabet. Care* 37, 1499-1508.
- HORNNES P. J., KÜHL C., 1986. *Gastrointestinal hormones and cortisol in normal pregnant women and women with gestational diabetes*. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 277, 24-6.
- IDF (International Diabetes Federation), 2015. *IDF Diabetes Atlas: 7th Edition*.
- INZUCCHI S. E., BERGENSTAL R. M., BUSE J. B., DIAMANT M., FERRANNINI E., NAUCK M., PETERS A. L., TSAPAS A., WENDER R., MATTHEWS D. R., 2015. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes*. *Diabet. Care* 38, 140-149.
- JIMÉNEZ A., MARI A., CASAMITJANA R., LACY A., FERRANNINI E., VIDAL I. J., 2014. *GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes* 63, 3372-3377.
- KAMPMANN U., MADSEN L. R., SKAJAA G. O., IVERSEN D. S., MOELLER N., OVESEN P., 2015. *Gestational diabetes: A clinical update*. *World J. Diabet.* 6, 1065-1072.
- KARACHANAK-YANKOVA S., DIMOVA R., NIKOLOVA D., NESHEVA M., MASLYANKOV S., TAFRADJISKA R., GATEVA P., VELIZAROVA M., HAMMOUDEH Z., STOYNEV N., TONCHEVA D., TANKOVA T., DIMOWA I., 2015. *Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Balkan J. Med. Genet.* 18, 15-24.
- KORZENIOWSKA K., JABLECKA A., 2008. *Cukrzyca (Część 1)*. *Farmacja Wsp.* 1, 231-235.
- KONARZEWSKI M., 2006. *Ewolucja otyłości*. *Nauka* 4, 85-96.
- KWAK S. H., PARK K. S., 2016. *Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes*. *Exp. Mol. Med.* 48, e220.
- LEROITH D., 2002.  *$\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities*. *Am. J. Med.* 113, 3-11.
- LIESE A. D., NICHOLS M., SUN X., D'AGOSTINO R. B., HAFFNER S. M., 2009. *Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study*. *Diabet. Care* 32, 1434-1436.
- MAŁECKI M., 2006. *Otyłość – insulinooporność – cukrzyca typu 2*. *Kardiol. Pol.* 64, 561-566.
- MARSELLI L., SULEIMAN M., MASINI M., CAMPANI D., BUGLIANI M., SYED F., MARTINO L., FOCOSI D., SCATENA F., OLIMPICO F., FILIPPONI F., MASIELLO P., BOGGI U., MARCHETTI P., 2013. *Are we overestimating the loss of beta cells in type 2 diabetes?* *Diabetologia* 57, 362-365.
- MARUTHUR N. M., GRIBBLE M. O., BENNETT W. L., BOLEN S., WILSON L. M., BALAKRISHNAN P., SAHU A., BASS E., KAO W. H., CLARK J. M., 2014. *The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review*. *Diabet. Care* 37, 876-886.
- MATEJKO B., 2012. *Terapia osobistą pompą insulinową u kobiet w ciąży chorujących na cukrzycę typu 1*. *Kosmos* 61, 557-561.
- MCARDLE M. A., FINUCANE O. M., CONNAUGHTON R. M., MCMORROW A. M., ROCHE H. M., 2013. *Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies*. *Front. Endocrinol.* 4, 52.
- MISRA A., 2009. *Prevention of type 2 diabetes: the long and winding road*. *Lancet* 14, 1655-1656.
- MOHLKE K. L., BOEHNKE M., 2005. *The Role of HNF4A Variants in the Risk of Type 2 Diabetes*. *Curr. Diabet. Rep.* 5, 149-156.
- NEEL J. V., 1962. *Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"?* *Am. J. Human Genet.* 14, 353-362.
- NICHOLSON G., HALL G. M., 2011. *Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic*. *Brit. J. Anaesth.* 107, 65-73.
- NOWOTNY K., JUNG T., HÖHN A., WEBER D., GRUNE T., 2015. *Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus*. *Biomolecules* 5, 194-222.
- OLOKOBA A. B., OBATERU O. A., OLOKOBA L. B., 2012. *Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends*. *Oman Med. J.* 27, 269-273.
- PAWLAK P., DERLACZ R., 2011. *Mechanizm powstawania oporności na insulinę w tkankach obwodowych*. *Postępy Biochemii* 57, 200-206.
- PRATO S. D., MARCHETTI P., BONADONNA R. C., 2002. *Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2*. *Diabetes* 51, 109-116.
- PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), 2014. *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę*. *Diabetol. Klin.* 3A, 1-71.
- PRENTICE K. J., LUU L., ALLISTER E. M., LIU Y., JUN L., SLOOP K. W., HARDY A. B., WEI L., JIA W., FANTUS I. G., SWEET D. H., SWEENEY G., RETNAKARAN R., DAI FF., WHEELER M. B., 2014. *The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces  $\beta$  cell dysfunction*. *Cell Metab.* 19, 653-666.
- RAVOSSIN E., VALENCIA M. E., ESPARZA J., BENNETT P. H., SCHULZ L. O., 1994. *Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians*. *Diabet. Care* 17, 1067-1074.
- ROSENFELD L., 2002. *Insulin: discovery and controversy*. *Clin. Chem.* 48, 2270-2288.
- ROTH J., QURESHI S., WHITFORD I., VRANIC M., KAHN C. R., FANTUS I. G., DIRKS J. H., 2012. *Insulin's discovery: New insights on its nine-*

- tieth birthday. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 28, 293-304.
- SCHINNER S., SCHERBAUM W. A., BORNSTEIN S. R., BARTHEL A., 2005. *Molecular mechanisms of insulin resistance.* *Diabet. Med.* 22, 674-682.
- SCHOFIELD C. J., SUTHERLAND C., 2012. *Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes.* *Diabet. Med.* 29, 972-979.
- SIERAKOWSKA-SITKIEWICZ K., KARNAFEL W., 2008. *Leczenie skojarzone cukrzycy typu 2.* *Nowa Klinika* 15, 24-26.
- SKRZYPSKI M., KAKKASSERY M., MERGLER S., GOTZINGER C., KHAJAVI N., SASSEK M., SZCZEPAN-KIEWICZ D., WIEDENMANN B., NOWAK K. W., STROWSKI M. Z., 2013. *Activation of TRPV4 channel in pancreatic INS-1E beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion via calcium-dependent mechanisms.* *FEBS Lett.* 587, 3281-3287.
- SKUPIEŃ J., KLUPA T., MAŁECKI M. T., 2006. *Podłoże genetyczne cukrzycy typu 2.* *Diabetol. Klin.* 7, 67-77.
- SMOLIS-BAK E., WOLSAKIEWICZ J., GRZESZCZAK W., 2014. *Diagnoza: cukrzyca typu 2, Recepta: regularna aktywność fizyczna.* ITEM Publishing, Warszawa.
- TAN E., POLELLO J., WOODARD L. J., 2014. *An evaluation of the current type 2 diabetes guidelines: where they converge and diverge.* *Clin. Diabet.* 32, 133-139.
- TOBIN G. S., CAVAGHAN M. K., HOOGWERF B. J., MCGILL J. B., 2012. *Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy.* *Int. J. Clin. Pract.* 66, 1147-1157.
- TORRES A. G., BATTLE E., RIBAS DE POUPLANA L., 2014. *Role of tRNA modifications in human diseases.* *Trends Mol. Med.* 20, 306-314.
- WEI F. Y., SUZUKI T., WATANABE S., KIMURA S., KAITSUKA T., FUJIMURA A., MATSUI H., ATTA M., MICHU H., FONTECAVE M., YAMAGATA K., SUZUKI T., TOMIZAWA K., 2011. *Deficit of tRNA-(Lys) modification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice.* *J. Clin. Invest.* 121, 3598-3608.
- WHO (World Health Organisation), 2016. *Global report on diabetes.* [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).
- XU H., BARNES G. T., YANG Q., TAN G., YANG D., CHOU C. J., SOLE J., NICHOLS A., ROSS J. S., TARTAGLIA L. A., CHEN H., 2003. *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance.* *J. Clin. Invest.* 112, 1821-1830.
- ZIMMET P., ALBERTI K. G. M. M., SHAW J., 2001. *Global and societal implications of the diabetes epidemic.* *Nature* 414, 782-787.

**KOSMOS Vol. 67, 3, 517-527, 2018**

WOJCIECH LANGWIŃSKI<sup>1</sup>, MARTA TRZECIAK<sup>2</sup>, MAREK SKRZYPSKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Pneumology, Allergology and Clinical Immunology, Poznan University of Medical Sciences, 27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, <sup>2</sup>Department of General and Environmental Microbiology, Poznan University of Life Sciences, 35 Wołyńska Str., 60-637 Poznań, <sup>3</sup>Department of Animal Physiology and Biochemistry, Poznan University of Life Sciences, 35 Wołyńska Str., 60-637 Poznań, E-mail: wlangwinski654@gmail.com, mt.marta.trzeciak@gmail.com, mskrzyps@up.poznan.pl

#### TYPE 2 DIABETES – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

##### Summary

Type 2 diabetes is a disease of civilizations that has significant impact on the patients' health. The continuous increase of cases among adults and children is being observed in recent years. Both genetic and environmental conditions contribute to the development of type 2 diabetes. One of the factors that leads to the disease progression is increased consumption of food that is high in saturated fatty acids and carbohydrates resulting in the development of overweight and obesity. Triacylglycerol's lipolysis results in release of free fatty acids that are crucial in the development of inflammation and insulin resistance. In addition, unhealthy diet leads to an increase in glucose levels (hyperglycemia) which over time causes pancreatic beta-cell dysfunction and multiple organ impairment. Molecular mechanisms and symptoms of diabetes are very complex which makes challenging a development of new therapeutic strategies. Polish Diabetes Association annually provides guidance on basic patient care, medicines, diagnostics and prevention. Recent studies clearly showed that personalized treatment, properly selected drugs and diet significantly prolong and improve the quality of life of patients suffering from type 2 diabetes.

Key words: insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cells, type 2 diabetes