

UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

*Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w polskiej grupie
uczestników Prospektywnego Badania Epidemiologicznego
Ludności Miejskiej i Wiejskiej (PURE)*

lek. Agnieszka Święcicka-Klama

Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Zatońska, prof. UMW

WROCŁAW 2022

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzyca jak i stan przedcukrzycowy (*prediabetes*), stanowią znaczący problem epidemiologiczny, zdrowotny oraz ekonomiczny. Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa można stwierdzić, iż nadal istnieje potrzeba lepszego poznania etiopatogenezy nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) oraz czynników wpływających na rozwój cukrzycy. Wczesne wykrycie zaburzeń metabolizmu glukozy może zapobiec lub opóźnić rozwój cukrzycy typu 2 i jej powikłań. Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl autorskich publikacji – przegląd literatury odnośnie przebiegu IFG oraz analiza danych zebranych w ramach Prospektywnego Badania Epidemiologicznego Ludności Miejskiej i Wiejskiej (PURE, ang. *Prospective Urban and Rural Epidemiological Study*).

Cele pracy: Celem niniejszej dysertacji było podsumowanie i pogłębienie wiedzy na temat nieprawidłowej glikemii na czczo oraz analiza wpływu wybranych czynników ryzyka na jej progresję do cukrzycy typu 2, na podstawie 9-letniej obserwacji polskiej kohorty badania PURE. Praca przeglądowa miała za zadanie usystematyzowanie oraz przegląd aktualnego stanu wiedzy z zakresu etiopatogenezy, epidemiologii i przebiegu *prediabetes*, ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowej glikemii na czczo oraz czynników ryzyka przejścia IFG w cukrzycę typu 2. Celem drugiej pracy była analiza wartości predykcyjnej najczęściej stosowanych wskaźników otyłości brzusznej dla rozwoju cukrzycy typu 2 w populacji osób z IFG, w ciągu 9 lat obserwacji. W trzeciej publikacji oceniono wpływ czynników ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględnionych w skali Framingham na rozwój cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo, na podstawie 9-letniej obserwacji badania PURE Polska.

Materiał i metody: Prace badawcze włączone do rozprawy doktorskiej zostały przeprowadzone na podstawie bazy danych zebranej w ramach międzynarodowego badania PURE. Polską kohortę badania stanowiło 2036 osób, mieszkańców Wrocławia oraz pobliskiej gminy Żórawina, w wieku od 30 do 85 lat. Rekrutacja do badania odbywała się w latach 2007--2010. W moich pracach do badań zostało włączonych 283 osoby z nieprawidłową glikemią na czczo (glikemia na czczo mieściła się w przedziale od 100 mg/dl do 125 mg/dl), bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy i nieprzyjmujący leków hipoglikemizujących. Warunkiem włączenia pacjenta do analizy był komplet danych z badania referencyjnego (ang. *baseline*) oraz po 9 latach. Na podstawie wyników glikemii na czczo po 9 latach obserwacji oraz przeprowadzonego wywiadu dokonano stratyfikacji pacjentów na trzy grupy: grupę A

z normoglikemią, grupę B z przetrwałą nieprawidłową glikemią na czczo i grupę C z rozpoznaniem cukrzycy. Podstawę do dalszej analizy stanowiły dane z *baseline*, na podstawie których można było przeanalizować różnice w metabolizmie gospodarki węglowodanowej w ciągu 9 lat, pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów.

Wyniki: Po 9 latach obserwacji, 49% (n = 138) pacjentów uzyskało normoglikemię, u 30% (n = 86) utrzymywała się nieprawidłowa glikemia na czczo, a 21% (n = 59) osób rozwinęło T2DM. Wśród parametrów otyłości, najlepszymi predyktorami rozwoju cukrzycy po 9 latach u pacjentów z IFG okazały się: wskaźnik talia-wzrost (WHtR), indeks masy ciała (BMI) oraz obwód talii (WC). W pracy potwierdzono, że podstawowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględnione w skali Framingham, takie jak wiek, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, mają istotny udział w progresji zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z IFG. Nieprawidłowej glikemii na czczo towarzyszyły często inne zaburzenia, takie jak nieprawidłowy profil lipidowy czy nadciśnienie tętnicze.

Wnioski: Trudno jest opisać typowy przebieg nieprawidłowej glikemii na czczo. Niemniej, można wskazać pewne czynniki zwiększające prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy. Nadmierna masa ciała jest silnie związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 jako następstwa długotrwałe podwyższonego stężenia glukozy na czczo. Wskaźniki antropometryczne związane z otyłością, takie jak stosunek talii do wzrostu, wskaźnik masy ciała i obwód talii wydają się najlepszymi predyktorami cukrzycy. Dlatego zaleca się wprowadzenie tych prostych pomiarów do oceny i samokontroli u osób z IFG w codziennej praktyce klinicznej, aby pomóc przewidzieć potencjalny rozwój cukrzycy. W stratyfikacji ryzyka rozwoju IFG do cukrzycy istotny udział mają także czynniki sercowo-naczyniowe. Wzięcie pod uwagę wieku pacjenta oraz optymalizacja współistniejących chorób, szczególnie dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, może zapobiec rozwojowi cukrzycy i jej powikłaniom.

Podsumowanie: Niniejszy cykl prac podkreśla fakt częstego współwystępowania otyłości, zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego u osób z IFG w Polsce i ich znaczącego wpływu w rozwoju cukrzycy. Wiedza ta oraz ocena skali problemu w polskiej populacji może w przyszłości pomóc w spersonalizowaniu programu profilaktycznego cukrzycy, który będzie efektywnie identyfikował osoby z nieprawidłową glikemią na czczo i wysokim ryzykiem progresji do cukrzycy typu 2.

Streszczenie w języku angielskim (Abstract)

Introduction: Carbohydrate metabolism disorders, including diabetes and prediabetes, poses a significant epidemiological, health and economic problem. Based on a review of the current literature, it seems that there is still a need for a deeper understanding the etiopathogenesis of impaired fasting glucose (IFG) and the factors conducive to the development of type 2 diabetes (T2DM). Early detection of impaired glucose regulation may prevent or delay the development of T2DM and its complications. This doctoral dissertation was based on a series of three publications – a review of the literature on the natural course of IFG and an analysis of factors bearing on the progression to diabetes of the Prospective Urban and Rural Epidemiological Study (PURE) run in Poland.

Aims of the study: The aim of this dissertation was to systematize and deepen the knowledge on impaired fasting glucose and to assess the role of selected risk factors in its progression to T2DM, based on the 9-year follow-up in the PURE study in Poland. The purpose of the review article was to evaluate the current state of knowledge on the etiology, prevalence, and typical course of prediabetes, with the main focus on isolated IFG and the risk factors of passing the disorder into diabetes. The second study aimed to assess the predictive value of the most commonly used abdominal obesity parameters for the development of T2DM in people with impaired fasting glucose, after a 9-year follow-up. At last, the aim of the third publication was to evaluate the influence of cardiovascular risk factors included in the Framingham Risk Score on the progression of IFG to diabetes, over 9 years of follow-up.

Material and methods: The research was based on a data collected within the Polish ramification of the international PURE study. The Polish cohort of the study consisted of 2036 people, residents of Wrocław and the rural commune of Żórawina, aged 30 to 85 years. Recruitment for the study took place between 2007 and 2010. Out of this population, 283 subjects with IFG (fasting glycemia ranging from 100 mg/dL to 125 mg/dL), without previously diagnosed diabetes and not taking hypoglycemic drugs, with completed a 9-year follow-up, were enrolled in the studies described in the publications. Based on the fasting plasma glucose level after 9 years of follow-up and a medical interview, the patients were stratified into three groups: (A) normoglycemia (FPG < 100 mg/dL), (B) persisting impaired fasting glucose (FPG 100–125 mg/dL), and (C) diabetes (FPG > 125 mg/dL) and/or previously diagnosed T2DM. The baseline data were the foundation on which both the stratification and further

analysis were based according to the development of differential changes in carbohydrate metabolism after 9 years.

Results: Over 9 years of follow-up, 49% (n = 138) of patients reverted to normoglycemia, 30% (n = 86) had persisting IFG, and 21% (n = 59) developed full-fledged diabetes. Among the obesity parameters, the best predictors for developing diabetes after 9 years in patients with IFG were: waist-to-height ratio (WHtR), body mass index (BMI), and waist circumference (WC). The study confirmed that the main cardiovascular risk factors included in the Framingham Risk Score, such as age, dyslipidemia and hypertension, play a significant role in the progression of carbohydrate metabolism disorders in patients with IFG. Impaired fasting glycemia was often accompanied by other disorders, such as abnormal lipid profile or arterial hypertension.

Conclusions: It is hard to describe the typical course of impaired fasting glucose. Nevertheless, there are some factors that increase the risk of developing diabetes. Excess body weight is related to higher risk of diabetes as a result of increased fasting plasma glucose levels. Obesity parameters, such as waist-to-height ratio, body mass index, and waist circumference seems to be the best predictors of T2DM. Therefore, it is recommended to implement these simple measures into assessment and self-control the risk of passing IFG into diabetes. Cardiovascular factors also play a major role in the risk stratification. Taking into account patient's age and the treatment optimization of comorbidities, especially dyslipidemia and arterial hypertension, can prevent the development of diabetes and its complications.

Summary: This series of the publications highlights the frequent coexistence of obesity, lipid disorders and arterial hypertension in the Polish population with IFG and the significant contribution in the development of diabetes. The knowledge and the assessment of the scale of the problem in Poland could help to improve diabetes prevention approaches targeting patients with impaired fasting glycemia and an increased risk of progression to diabetes.