

Rozpoznawanie, klasyfikacja i leczenie cukrzycy przez zmianę stylu życia

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi drugą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

W czasie odbywania stażu podyplomowego lub rezydentury młodzi lekarze poznają mnóstwo różnych chorób i ich objawów. Jak pisano w poprzedniej części tej serii artykułów (*Clinical Diabetes* 2009;27: 160-163, *Diabetologia po Dyplomie* 2010; 7(2):41-46), cukrzyca stanowi główny i nadal rosnący problem opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych. W związku z coraz częstszym występowaniem choroby można oczekiwać, że pracownicy opieki zdrowotnej będą musieli poświęcić znaczną część czasu na opiekę i leczenie chorych na cukrzycę zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych.

Podstawą dla leczenia chorych na cukrzycę jest zrozumienie istoty samej choroby. Wcześniej lekarze klasyfikowali cukrzycę, opierając się na rodzaju leczenia wymaganego do jej kontroli (insulinozależna w porównaniu z insulinoniezależną) lub wieku, w którym się ujawniła (cukrzyca młodzieńcza lub typu LADA, autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych o późnym początku [late-onset autoimmune diabetes of adulthood]). Wraz z lepszym zrozumieniem patofizjologii cukrzycy kryteria diagnostyczne i schemat klasyfikacji również się zmieniły.

Obecnie dostępne są różne metody leczenia ukierunkowane na patomechanizmy leżące u podstaw cukrzycy, takie jak niedobór insuliny, insulinooporność oraz inne aspekty procesu chorobowego. W celu uzyskania poprawy w zakresie opieki zdrowotnej nad chorymi na cukrzycę American Diabetes Association (ADA) zrezygnowało z zaleceń dotyczących sto-

sowania klasyfikacji cukrzycy opartej na leczeniu stanów hiperglikemii na rzecz klasyfikacji uwzględniającej podstawowy patomechanizm stanowiący przyczynę choroby.^{1,2} Podstawowe patomechanizmy cukrzycy zostały szczegółowo omówione w poprzednim artykule. W niniejszym przedstawiono schemat klasyfikacji cukrzycy, który jest ważny z kilku powodów.

Oprócz zapewnienia chorym stosownej i zgodnej z aktualną wiedzą opieki zdrowotnej istnieją inne ważne przyczyny powodujące, że dokładne zrozumienie klasyfikacji cukrzycy jest konieczne. Rozpoznanie cukrzycy może mieć istotny wpływ na wysokość stawek indywidualnego ubezpieczenia zdrowotnego. W pewnych sytuacjach chorzy na cukrzycę mogą zostać uznani za osoby niekwalifikujące się do ubezpieczenia, co ogranicza ich zdolność do samozatrudnienia lub uzyskania ubezpieczenia dla członków rodziny. Istnieją również ważne następstwa choroby związane ze stosowaniem chociażby insuliny. Na przykład zawodowi kierowcy przyjmujący insulinę muszą składać wnioski o uchylenie zakazu prowadzenia pojazdów użytkowych, co jest wymagane do zgodnego z prawem prowadzenia pojazdów użytkowych przez granice stanów.³ Dlatego też bardzo ważne jest unikanie stawiania nieprawidłowych rozpoznań.

ADA uaktualniło kryteria rozpoznawania cukrzycy w 1997 roku.¹ Wspomniana klasyfikacja pozwala na rozpoznanie cukrzycy na podstawie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku. Opiswane kryteria wskazują, że za osoby chore na cukrzycę można uznać te, u których obserwuje

się: 1) objawy cukrzycy, takie jak poliuria, polidypsja lub niewyjaśniona utrata masy ciała oraz przygodna glikemia ≥ 200 mg/dl lub 2) stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl lub glikemię ≥ 200 mg/dl oznaczoną w 2 h po obciążeniu 75 g glukozy. Istotne dla rozpoznania cukrzycy jest wykonywanie pomiarów glukozy oraz hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w warunkach laboratoryjnych, a nie za pomocą ręcznych glukometrów lub urządzeń pomiarowych stosowanych przy łóżku chorego (point-of-care device, POC), których wykorzystanie obarczone jest ryzykiem popełnienia potencjalnych błędów. Zaleca się również powtarzanie oznaczeń innego dnia. Ponadto test dustnego obciążenia glukozą nie jest zalecany do stosowania w ramach rutynowej diagnostyki cukrzycy, ponieważ wyższy stopień powtarzalności wyników obserwowany jest w przypadku badania stężenia glukozy na czczo.

Od początku tego roku ADA również uznaje rozpoznanie cukrzycy na podstawie wartości HbA_{1c}. Jest to związane z faktem, że wartość HbA_{1c} stanowi odzwierciedlenie stanów hiperglikemii w ciągu 2-3 miesięcy, a jej oznaczenie jest bardziej powtarzalne niż stężenie glukozy w osoczu. Wartości HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ pozwalają obecnie na rozpoznanie cukrzycy.

Należy również uwzględnić, że zaburzenia mające wpływ na glikozylację hemoglobiny (takie jak hemoglobinopatie łącznie z nosicielstwem genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej oraz sama choroba) oraz obrót krwinek czerwonych (jak w niedokrwistości z niedoboru żelaza) upośledzają odczyty i wymagają zastosowania alternatywnych metod pomiarowych. Oznaczanie wartości hemoglobiny glikowanej musi być wykonywane przy użyciu metody potwierdzonej przez National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) i ujednoliconej wg testu stosowanego w badaniach klinicznych dotyczących kontroli i powikłań cukrzycy Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).⁴

Nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy

Istnieje duża grupa chorych, u których stężenie glukozy nie jest wystarczająco duże do rozpoznania cukrzycy, ale zbyt duże w porównaniu z warunkami prawidłowymi. U tych osób stężenie glukozy na czczo mieści się w przedziale wartości 100-125 mg/dl, a w 2 h po posiłku 140-199 mg/dl. U wspomnianej grupy pacjentów można rozpoznać odpowiednio nieprawidłową glikemię na czczo lub nieprawidłową tolerancję glukozy.¹

U opisywanych pacjentów można obserwować prawidłowe wartości HbA_{1c}, co się z tym wiąże, stany normoglikemii, jednak należą oni do grupy dużego ryzyka wystąpienia jawnej cukrzycy, co pokazano w prospektywnych badaniach klinicznych. Wspomniane ryzyko można istotnie zmniejszyć przez zmianę stylu życia lub zastosowanie leczenia, jak w przypadku cukrzycy typu 2.⁵ Chorzy z wartościami HbA_{1c} rzędu 5,7-6,4% również są zaliczani do grupy dużego ryzyka rozwoju cukrzycy i dlatego taką sytuację określa się mianem stanu przedcukrzycowego. Pacjenci z HbA_{1c} na poziomie 6,0-6,5% mogą znajdować się w grupie szczególnie dużego ryzyka rozwoju choroby.⁴

Chorych na cukrzycę typu 1 przed wystąpieniem jawnej postaci choroby charakteryzują nietolerancja glukozy, a następnie nieprawidłowa glikemia na czczo.

Cukrzyca typu 1

Jak wspomniano w poprzedniej części serii, cukrzyca typu 1 jest spowodowana całkowitym niedoborem insuliny. Uważa się, że wpływ na to ma autoimmunologiczny proces niszczenia komórek β trzustki występujący u genetycznie podatnych osób. Ten typ choroby stanowi około 10% wszystkich postaci cukrzycy w Stanach Zjednoczonych. Choć częściej występuje w dzieciństwie, może pojawiać się w każdym okresie życia.

U dorosłych z nieprawidłowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 zamiast 1 można obserwować bardzo ograniczoną lub przejściową odpowiedź na leczenie dostępnymi lekami i konieczność szybkiej zmiany leczenia na insulinoterapię. W związku z tym, że w tej grupie chorych z reguły występuje bezwzględny niedobór insuliny, stanowi ona podstawę leczenia, chociaż obecnie dostępne są leki stosowane w terapii skojarzonej, takie jak pramlintyd. Progresja do stanu bezwzględnego niedoboru insuliny jest zmienna i wydaje się postępować szybciej u dzieci niż u dorosłych.

Istnieje kilka markerów autoimmunologicznych pomagających w rozpoznaniu cukrzycy typu 1. Należą do nich przeciwciała przeciwwyspowe, przeciwko dekarboksylazie glutaminianowej 65 (anty-GAD), przeciwko fosfatazie tyrozynowej (anty-IA2) i autoprzeciwciała przeciwko insulinie. Cukrzyca typu 1 dzieli się na cukrzycę typu 1A, gdy stwierdzamy obecność markerów autoimmunologicznych, i 1B, kiedy ich nie ma.

W około 90% nowo rozpoznanych przypadków cukrzycy można zaobserwować co najmniej jeden rodzaj przeciwciał. Obecność przeciwciał jest zmienna i zależy od wieku, czasu trwania cukrzycy oraz pochodzenia. Przeciwciała anty-GAD są dodatnie u 70-80% chorych w momencie rozpoznania choroby. Są również częściej dodatnie u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 i na ogół się utrzymują, natomiast przeciwciała przeciwinsulinowych nie można rzetelnie oznaczyć po wdrożeniu insulinoterapii.⁶ U pozostałych chorych z całkowitym lub prawie całkowitym niedoborem insuliny oraz innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy, przeciwciała nie występują. Dlatego też osoby z tej grupy są klasyfikowane jako chorzy na cukrzycę typu 1B.

Należy pamiętać, że informacja na temat wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej w wywiadzie (diabetic ketoacidosis, DKA) sugeruje (ale nie stanowi rozpoznania) cukrzycę typu 1, ponieważ może się ona pojawić również u chorych na cukrzycę typu 2. Cukrzyca typu 1 może się też ujawnić w okresie ciąży.^{1,2} Istnieją także dowody, że wczesne i intensywne leczenie insuliną u dorosłych z objawami cukrzycy typu 1 zwiększa ich zdolność do wytwarzania endogennej insuliny, co dalej podkreśla znaczenie wczesnego i właściwego rozpoznania cukrzycy typu 1.⁷

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 stanowi heterogenną grupę stanów medycznych odpowiadającą za około 90% wszystkich przypadków cukrzycy na terenie Stanów Zjednoczonych. Wcześniej cukrzyca typu 2 była określana terminem insulinoniezależnej lub cukrzycy dorosłych. Jak napisano w poprzedniej części tej serii, w cukrzycy typu 2 występuje insulinooporność oraz względny niedobór insuliny w odróżnieniu od bezwzględnego obserwowanego w cukrzycy typu 1.

Uważa się, że u większości chorych insulinooporność poprzedza niedobór insuliny. W cukrzycy typu 2 nie obserwuje

się autoimmunologicznego procesu niszczenia komórek β trzustki, chociaż ich masa jest zmniejszona. Ponieważ niedobór insuliny ma charakter względny, DKA występuje rzadziej niż w cukrzycy typu 1.

Leczenie cukrzycy typu 2 znacząco się różni od stosowanego w cukrzycy typu 1. Większość chorych ma klinicznie stwierdzaną otyłość, a wdrożenie do leczenia programu ćwiczeń fizycznych oraz ubytek masy ciała prowadzą do poprawy stanu chorego, a w niektórych przypadkach nawet do remisji klinicznej choroby. Leczenie farmakologiczne mające na celu zwiększenie insulinooporności i wzrost wytwarzania insuliny przez komórki β trzustki jest przydatne w przypadku cukrzycy typu 2, ale nie typu 1. W przeciwieństwie do cukrzycy typu 1 w cukrzycy typu 2 istnieje silna predyspozycja genetyczna do rozwoju choroby, a obecność cukrzycy typu 2 u kilku członków rodziny chorego sugeruje rozpoznanie.

Cukrzyca ciążowa

Cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus, GDM) jest określana jako „każdy stopień nietolerancji glukozy mający początek lub po raz pierwszy stwierdzany w okresie ciąży”. W przeciwieństwie do innych postaci cukrzycy do rozpoznania GDM wykorzystuje się inny zestaw kryteriów diagnostycznych oraz badań przesiewowych, ponieważ w okresie ciąży występują odmiennie fizjologiczne stężenia glukozy we krwi.

Należy pamiętać, że GDM jest silnym czynnikiem predykcyjnym cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia. Niektóre badania kliniczne wykazały, że u około 70% kobiet chorych na GDM rozwija się cukrzyca typu 2 w ciągu 10 lat po porodzie.⁸ Dlatego też informacja na temat GDM w wywiadzie u kobiety z hiperglikemią przemawia raczej za rozpoznaniem cukrzycy typu 2 niż typu 1.

Inne swoiste rodzaje cukrzycy

ADA wyróżnia ponad 56 swoistych rodzajów cukrzycy. Niektóre z nich występują bardzo rzadko, a inne dość często. Poznanie wspomnianych różnych postaci cukrzycy jest bardzo ważne, ponieważ sposoby ich leczenia czasami znacznie się między sobą różnią.

Kilka pozostałych postaci cukrzycy wiąże się z niedoborem insuliny wynikającym z nieimmunologicznego uszkodzenia komórek β lub też całej trzustki. Do tej grupy zaburzeń zaliczamy takie choroby i stany, jak mukowiscydoza, ostre lub

przewlekłe zapalenie trzustki, uraz, częściowa lub całkowita resekcja trzustki (operacja Whipple'a), hemochromatoza i inne.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są przeważnie wprost proporcjonalne do liczby uszkodzonych komórek β trzustki, które są rozproszone w jej głowie. Niektóre osoby przed uszkodzeniem trzustki mogą mieć ograniczoną rezerwę komórek β (jak u pacjentów we wczesnym stadium cukrzycy typu 2), dlatego cukrzyca pojawia się u nich po utracie niewielkiej ilości tkanki trzustki. Innym ważnym aspektem klinicznym dla opieki nad tą grupą chorych jest fakt, że opisywani chorzy mogą być bardziej podatni na stany hipoglikemii w przypadku jednoczesnej utraty komórek α i β , co wiąże się z brakiem prawidłowego wytwarzania glukagonu.

Kilka hormonów ma przeciwny do insuliny mechanizm działania i dlatego w przypadku nadmiernego wytwarzania mogą one przyczyniać się do rozwoju cukrzycy. Są to kortyzol (zespół Cushinga), hormon wzrostu (akromegalia), glukagon (glukagonoma trzustki) oraz adrenalina (guz chromochłonny). Wiele z tych hormonów prowadzi do powstania stanów hiperglikemii przez zwiększenie wątrobowego wytwarzania glukozy lub zmniejszenie insulino-wrażliwości. Stany przyczyniające się do nadmiernego wytwarzania wspomnianych substancji mogą prowadzić do powstania nietolerancji glukozy, podwyższonych stężeń glukozy na czczo lub jawnej cukrzycy.

Należy pamiętać o różnych objawach tych chorób podczas diagnostyki w kierunku cukrzycy u chorych ze świeżym podejrzeniem zachorowania, szybszą niż zazwyczaj progresją choroby lub opornością na stosowane leczenie. Niektóre dane szacunkowe pokazują, że nawet u 3% chorych z klinicznym rozpoznaniem cukrzycy i słabą kontrolą glikemii może występować zespół Cushinga.⁹

Opisano kilka przypadków monogenowych uszkodzeń czynności komórek β . Są one wspólnie zaliczane do cukrzycy typu MODY (maturity-onset diabetes of the young). Zazwyczaj ten rodzaj cukrzycy pojawia się w okresie niemowlęcym lub dzieciństwie i powoduje upośledzenie wytwarzania insuliny z zachowaniem względnie prawidłowego jej działania. Ten rodzaj cukrzycy dziedziczony jest autosomalnie dominująco.

Istnieje również kilka zaburzeń genetycznych prowadzących do nieprawidłowego działania insuliny. Można tutaj wyróżnić leprechaunizm, insulinooporność typu A i zespół Rabsona-Mendenhalla.³

Leczenie cukrzycy coraz częściej ukierunkowywane jest na swoistą postać choroby oraz takie aspekty stanu cukrzycowego, jak insulinooporność, niedobór insuliny i zwiększone wytwarzanie glukozy w wątrobie. Coraz większe znaczenie ma właściwa diagnostyka i rozpoznawanie odpowiednich postaci cukrzycy, co pozwala kontrolować stężenie glukozy we krwi i zapobiegać występowaniu powikłań. W przypadku cukrzycy typu 1 wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia może wydłużyć zdolność do endogennego wytwarzania insuliny i zmniejszyć ryzyko występowania powikłań mikronaczyniowych.⁶ Podobnie wczesne rozpoznanie nieprawidłowej glikemii na czczo może opóźnić lub zatrzymać rozwój cukrzycy typu 2, zwłaszcza dzięki radykalnej zmianie sposobu odżywiania i wdrożeniu programu ćwiczeń fizycznych prowadzących do utraty masy ciała.⁴

Dieta i ćwiczenia fizyczne

Leczenie oparte na zmianie stylu życia jest podstawą terapii cukrzycy. Niezdrowy tryb życia związany z brakiem wysiłku fizycznego i spożywaniem nadmiernej ilości jedzenia stanowi początek i ma wpływ na rozwój większości przypadków cukrzycy typu 2.

Jak opisano w poprzedniej części tej serii, zapadalność i rozpowszechnienie otyłości szybko rosną w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie. Częstość występowania cukrzycy wzrosła razem, i nie jest to zbieg okoliczności, ze zwiększeniem liczby przypadków nadwagi i otyłości we wszystkich grupach wiekowych i etnicznych na terenie Stanów Zjednoczonych. Przeprowadzone badania dokładnie pokazały silny związek między nadmierną masą ciała a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii.

Lekarze często muszą stawać przed problemem motywacji pacjentów do podjęcia próby zmniejszenia masy ciała i rozpoczęcia ćwiczeń fizycznych, co ma na celu poprawę kontroli cukrzycy i dzięki temu spowolnienie lub nawet odwrócenie naturalnego przebiegu choroby.

Zmiana stylu życia jest również integralną częścią prowadzenia chorych na cukrzycę typu 1. Ci chorzy ze względu na stałe zapotrzebowanie na insulinę muszą się nauczyć obliczania lub przynajmniej szacowania w przybliżeniu ilości spożywanych węglowodanów, co pomaga w regulacji stężenia glukozy we krwi i we właściwym dawkowaniu insuliny. W przeciwnym razie mogą występować u nich niebezpieczne stany hiper- lub hipoglikemii.

Pierwotna profilaktyka cukrzycy

Trudno przeceniać związek między stylem życia a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. W jednym niedawno przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano, że zarówno kobiety, jak i mężczyźni z BMI >35 kg/m² odznaczali się 20 razy większym ryzykiem rozwoju cukrzycy w porównaniu z osobami z BMI na poziomie 18,5-24,9 kg/m².¹² Ponadto wyniki prospektywnych badań klinicznych pokazały, że wprowadzenie zmian w stylu życia w postaci diety i regularnych ćwiczeń fizycznych istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z grupy zwiększonego ryzyka z nieprawidłową tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo. Skuteczność wspomnianego działania przewyższa rezultaty uzyskiwane po zastosowaniu leczenia metforminą.¹³ Dlatego bardzo ważną jest odpowiednia edukacja otyłych pacjentów, osób z nietolerancją glukozy i chorych z nieprawidłową glikemią na czczo na temat znaczenia wysiłku fizycznego i utraty masy ciała w zapobieganiu cukrzycy. Wielu pacjentów może uważać, że leczenie farmakologiczne jest ważniejsze.

Kontrola jawnej cukrzycy

Modyfikacje stylu życia są korzystne nie tylko w przypadku okresu przed rozwojem cukrzycy. Wyniki kilku badań klinicznych jasno udowodniły korzyści wynikające z kontroli diety, wykonywania ćwiczeń fizycznych i utraty masy ciała u osób z rozpoznaną cukrzycą. Stosowanie diety restrykcyjnej ograniczonej do 1100 kcal/24 h przyczynia się do zmniejszenia stężeń glukozy we krwi na czczo u otyłych pacjentów z i bez cukrzycy, i to w ciągu 4 dni. Opisywana poprawa jest prawdopodobnie wynikiem zmniejszenia wątrobowego wytwarzania glukozy. U otyłych chorych na cukrzycę po 28 dniach stosowania diety o zmniejszonym ładunku kalorycznym obserwuje się dalsze zmniejszenie stężenia glukozy na czczo, znacznie poprawia się też insulino-wrażliwość. Warty zauważenia jest również fakt, że poprawa insulino-wrażliwości dobrze koreluje ze zmniejszeniem stężenia glukozy na czczo i stopnia otyłości.¹⁴ Wspomniane zmiany pojawiły się po średniej utracie masy ciała zaledwie o 6 kg. Nie wykazano, aby opisywane działania poprawiały zdolność do wydzielania insuliny.^{14,15}

U osób otyłych częściej również obserwuje się nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, co może w przyszłości zwiększać u nich ryzyko rozwoju mikro- i ma-

kronaczyniowych powikłań cukrzycy.¹¹ Wykazano, że zmniejszenie masy ciała w przypadku osób otyłych obniża wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi,¹⁶ jak również stężenia cholesterolu LDL i innych frakcji lipidowych.¹⁷ Prowadzone aktualnie badania kliniczne dotyczą potencjalnej zdolności intensywnych modyfikacji stylu życia do obniżenia wskaźnika zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.¹⁸

Uwagi dotyczące diety

Węglowodany

Chorzy na cukrzycę typu 1 z powodu całkowitego niedoboru insuliny muszą stosować jej preparaty w celu kontroli wahań stężenia glukozy po posiłku. Od 1994 roku ADA zaleca, aby w przypadku chorych na cukrzycę typu 1 60-70% spożywanych w czasie posiłku kalorii pochodziło z węglowodanów i tłuszczów jednonienasyconych. Choć w niektórych badaniach klinicznych uważano, że korzystniejsze może się okazać zwiększenie liczby kalorii pochodzących z tłuszczów nienasyconych lub węglowodanów, to jednak wyniki żadnego z nich nie potwierdziły jasno tego przypuszczenia.

Wykazano jednak poprawę w zakresie dostosowywania dawek insuliny krótko- działających na podstawie zawartości węglowodanów w pożywieniu w przypadku chorych stosujących wielokrotne wstrzyknięcia lub ciągle wlew podskórny insuliny. Z kolei chorzy przyjmujący stałe dawki insuliny krótko- działającej powinni starać się utrzymywać względnie stałą ilość węglowodanów spożywanych w czasie posiłku.^{19,20}

Zalecenia dotyczące spożycia węglowodanów w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 są podobne do przedstawionych dla chorych z typem 1. Około 60-70% całkowitej liczby spożywanych w ciągu doby kalorii powinno pochodzić z węglowodanów lub tłuszczów jednonienasyconych. Istnieje jednak pewna obawa, że wzrost spożycia tłuszczów nienasyconych przez otyłych chorych na cukrzycę typu 2 może przyczynić się do przyrostu masy ciała i zmniejszenia insulino- wrażliwości.²¹ Wahania poziomu glikemii wydają się podobne w przypadku spożycia skrobi i sacharozy (cukier stołowy), dlatego nie ma potrzeby eliminacji tego cukru z diety chorego.²²

Metoda indeksów glikemicznych polega na próbie porównania wpływu na poziom glikemii różnych pokarmów z wpływem standardowego pożywienia, jakim jest na przykład biały chleb. Choć kilku auto-

rów zaproponowało wykorzystanie klinicznej tej metody w kontroli stanów hiperglikemii poposiłkowej, to jednak w kilku prospektywnych badaniach klinicznych nie udało się pokazać wyraźnej poprawy wartości HbA_{1c} u chorych stosujących dietę o niskim indeksie glikemicznym.²¹

W jednym przekrojowym badaniu klinicznym zasugerowano istnienie związku między stosowaniem diety o niskim indeksie glikemicznym i niskimi wartościami hemoglobiny glikowanej. Należy jednak pamiętać, że we wspomnianym badaniu nie uwzględniono chorych przyjmujących insulinę raz, dwa razy na dobę czy też w schemacie intensywnym w celu zapewnienia kontroli wahań stężenia glukozy we krwi.²³ Inna, niedawno przeprowadzona metaanaliza diet o niskim indeksie glikemicznym zasugerowała występowanie łagodnej, ale istotnej, poprawy w zakresie wartości HbA_{1c}.^{24,25} Dlatego też stosowanie przez chorych na cukrzycę diety o niskim indeksie glikemicznym może się wiązać z niewielkimi korzyściami. Wspomniane korzyści wydają się jednak mniejsze w porównaniu z wynikającymi z obliczenia lub kontroli całkowitej ilości węglowodanów spożywanych w trakcie posiłków.

Obecnie powszechnie dostępnych jest wiele substancji słodzących, z których być może najczęściej stosowana jest sacharoza. Badanie porównujące wpływ różnych ilości sacharozy i skrobi na kontrolę glikemii pozornie nie wykazały żadnych różnic. Jak opisano powyżej, spożywanie sacharozy powinno się wiązać ze stosowaniem właściwej dawki insuliny krótko- działającej w czasie posiłku, ale wyłączenie tego cukru z diety nie jest konieczne. Fruktosa może w mniejszym stopniu przyczynić się do powstawania hiperglikemii poposiłkowej. Istnieją pewne dane sugerujące, że ten cukier może powodować lub nasilać hiperlipidemię. Dlatego też ADA nie zaleca dodawania fruktozy jako substancji słodzącej do diety chorych na cukrzycę, chociaż nie należy unikać spożywania tego cukru z naturalnych źródeł, jakimi są na przykład owoce.^{21,24}

Food and Drug Administration (FDA) zezwoliła na stosowanie niektórych alkoholi cukrowych jako substancji słodzących. Dotyczy to takich produktów, jak sorbitol, który jest powszechnie używaną substancją słodzącą w gumach do żucia. Alkohole cukrowe powodują w mniejszym stopniu stany hiperglikemii i mogą również zmniejszać ryzyko powstawania próchnicy. Wspomniane substancje są tylko częściowo wchłanianie z przewodu pokarmowego i dlatego mogą prowadzić do występowania biegunek i dyskomfortu w jamie brzusznej, zwłaszcza jeśli są spoży-

wane w większych ilościach.²⁶ Dostarczają o połowę mniej kalorii niż naturalne cukry, a w przypadku obliczania ilości węglowodanów powinny być traktowane jako połowa wartości określonej dla sacharozy. Nie wykazano, aby opisywane produkty ułatwiały utratę masy ciała lub poprawę kontroli glikemii.^{21,24}

Szeroko dostępne na rynku są również substancje słodzące pozbawione wartości odżywczych i niewpływające na stężenie glukozy we krwi. Do tych substancji należą aspartam, sukraloza, sacharyna, neotam i acesulfam potasu. Choć z jednej strony sacharyna stosowana w bardzo dużych dawkach przyczynia się do zapoczątkowania karcynogenezy u zwierząt laboratoryjnych, to nie jest już uznawana przez FDA za związek chemiczny powodujący raka.²¹ Wykazano, że jeden z ostatnio stworzonych słodzików, którym jest sukraloza, nie wpływa istotnie na stężenie glukozy we krwi i dlatego też można ją pomijać podczas obliczania ilości węglowodanów w spożywanym posiłku.^{21,24,27} Nie potwierdzono, aby stosowanie wspomnianych substancji słodzących ułatwiało zmniejszenie masy ciała lub poprawę kontroli glikemii.

Chorzy na cukrzycę powinni zachować ostrożność podczas wprowadzania do swojej diety sztucznych substancji słodzących lub zmniejszania ilości spożywanych węglowodanów. Dokonywanie opisywanych modyfikacji dietetycznych bez dostosowania dawki leków przeciw- cukrzycowych może przyczynić się do powstawania stanów hipoglikemii, zwłaszcza u chorych przyjmujących preparaty insuliny lub substancje zwiększające jej wydzielanie.

Białko

Choć większą część uwagi klinicznej w prowadzeniu chorych na cukrzycę skupia się na metabolizmie węglowodanów, to również metabolizm białek jest w tej chorobie zaburzony. Chorzy na cukrzycę typu 2 odznaczają się bardziej ujemnym bilansem azotowym niż osoby zdrowe. Wydaje się, że proces rozkładu białek jest nasilany przez stany hiperglikemii, a poprawia się dzięki kontroli stężenia glukozy za pomocą insulino- terapii.²⁸⁻³⁰

Wyniki wspomnianych badań sugerują, iż zapotrzebowanie na substancje białkowe u chorych na cukrzycę typu 2 może być nieznacznie większe niż w przypadku osób zdrowych. Większość osób na terenie Stanów Zjednoczonych, co zauważył Franz i wsp., spożywa znaczenie więcej białka niż zalecają to normy dzienne.

W organizmach chorych na cukrzycę typu 1 dzięki stosowaniu insuliny możliwe jest przekształcanie aminokwasów w glu-

kożę, co zależy od stężenia tego hormonu. Dlatego u tych chorych spożywanie białek może przyczyniać się do powstawania stanów hiperglikemii. Badania prowadzone wśród chorych na cukrzycę typu 2 pokazały, że spożycie białka nie zwiększa stężeń glukozy w osoczu, a endogenne uwalnianie insuliny jest pobudzane przez białko spożyte podczas posiłku.³¹

Może istnieć związek między stosowaniem diet bogatokobiałkowych a ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej. W przekrojowym badaniu klinicznym dotyczącym chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono, że chorzy z makroalbuminurią częściej niż z mikroalbuminurią lub prawidłowymi stężeniami albuminy w moczu zgłaszali, że >20% przyjmowanych przez nich kalorii pochodziło z substancji białkowych.³² Dlatego też obecnie nie zaleca się stosowania diet bogatokobiałkowych u chorych na cukrzycę.

Zawartość tłuszczu w diecie

Zalecenia dotyczące zawartości tłuszczu w diecie chorych na cukrzycę są podobne do stosowanych w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową. Przede wszystkim wynika to z rezultatów badań klinicznych pokazujących, że ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę jest podobne do obserwowanego u osób bez cukrzycy, które przeżyły już zawał mięśnia sercowego.³³ W związku z tym, że tłuszcze nasycone są głównym czynnikiem determinującym stężenie cholesterolu LDL w krwi, chorzy na cukrzycę powinni starać się, aby dostarczały one <7% całkowitej dobowej liczby kalorii, a jednocześnie zminimalizować spożycie kwasów tłuszczowych typu trans. Spożycie cholesterolu powinno wynosić poniżej 200 mg/24 h.²⁴

W przypadku diet o kontrolowanej liczbie kalorii, które nie powodują utraty masy ciała, obniżenie stężenia cholesterolu można uzyskać zarówno przez zwiększenie podaży węglowodanów, jak i jednonienasyconych tłuszczów. Diety bogatowęglowodanowe nasilają stany hiperglikemii. W dietach, w których zmniejszono liczbę kalorii dla ułatwienia utraty masy ciała, działanie hiperglikemiczne diet bogatowęglowodanowych zostało osłabione.²⁴

Stosowanie diety śródziemnomorskiej bogatej w tłuszcze wielonienasycone wiąże się z mniejszą śmiertelnością Europejczyków w podeszłym wieku. Wspomniane badanie nie było jednak dostosowane do chorych na cukrzycę.³⁴ Diety bogate w olej ryb mogą obniżyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i umiarkowanie ogólną.³⁵

Sterole roślinne są związkami estrowymi obniżającymi absorpcję jelitową cholesterolu dostarczanego w diecie i znajdującego się w drogach żółciowych. W prospektywnych badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na cukrzycę wykazano, że te substancje zmniejszają stężenie cholesterolu LDL. W przypadku diet obniżających stężenie cholesterolu we krwi za pomocą steroli roślinnych ADA zaleca całkowite zastąpienie cholesterolu pochodzenia zwierzęcego tymi substancjami (zamiast dodawać preparaty z tymi substancjami do przyjmowanego pożywienia), co pozwala uniknąć niepotrzebnego zwiększenia masy ciała.^{24,36}

W pewnym momencie istniało duże zainteresowanie zastosowaniem składników odżywczych, takich jak pierwiastki śladowe: chrom i cynk, przeciwutleniaczy oraz suplementów ziołowych w celu poprawy kontroli cukrzycy. Chociaż niektóre małe badania sugerowały istnienie korzyści wynikających ze stosowania chromu, pozostałe badania oraz metaanalizy nie pozwoliły na potwierdzenie tego wniosku. Obecnie nie istnieje żadne duże, przekonujące badanie kliniczne pozwalające na udowodnienie występowania korzyści u chorych na cukrzycę wynikających ze stosowania swoistych mikroskładników odżywczych.²⁴

Szczególną uwagę i działania rynkowe skupiono na makroskładnikach stosowanych w dietach. Wyniki niedawno przeprowadzonego badania klinicznego zasugerowały, że zastosowanie diety o małej zawartości węglowodanów, dużej tłuszczu i białka może przyczyniać się do większej utraty masy ciała niż inne diety stosowane przez pacjentów bez cukrzycy.³⁷ Zastosowanie podobnych diet u chorych na cukrzycę również sugeruje, że dieta z małą zawartością węglowodanów przyczynia się do uzyskania podobnej lub większej utraty masy ciała niż stosowanie diety zbilansowanej. Zmiany stężenia triglicerydów mogą być korzystniejsze w dietach ubogowęglowodanowych, co dotyczy również wartości HbA_{1c}, które mogą być mniejsze.^{38,39} Wyniki metaanalizy kilku badań zasugerowały jednak, że diety ubogowęglowodanowe mogą zwiększać stężenie cholesterolu LDL.^{24,40}

Ważne jest zwrócenie uwagi na fakt, że istniejące badania dotyczące diet ubogowęglowodanowych zostały zaprojektowane dla krótkiego okresu, a wyniki długoterminowe ich stosowania nie są znane. Jest to szczególnie niepokojące ze względu na ich szerokie stosowanie i związek nefropatii cukrzycowej z dietami dostarczającymi >20% kalorii pochodzących z substancji białkowych. Z tych względów dieta ubogo-

węglowodanowa (<130 g całkowitego spożycia węglowodanów na dobę) nie jest zalecana przez ADA.²⁴

Uwagi dotyczące wysiłku fizycznego

Chorych na cukrzycę typu 1 i 2 charakteryzuje zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca. ADA zaleca, aby pacjenci pragnący rozpocząć program ćwiczeń fizycznych o umiarkowanym do dużego natężeniu zostali poddani badaniom przesiewowym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. Dotyczy to sytuacji, w której u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku >35 lub >25 lat z chorobą trwającą >10 lat, lub u chorych na cukrzycę typu 1 trwającą >15 lat występują: dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca lub objawy choroby mikronaczyniowej, choroby naczyń obwodowych lub neuropatii wegetatywnej. Decyzje dotyczące badań przesiewowych pacjentów planujących wprowadzenie aktywności fizycznej o małej intensywności pozostają w gestii ich lekarzy prowadzących. W związku z tym, że uprawianie niektórych form aktywności fizycznej może prowadzić do wystąpienia krwotoku siatkówkowego lub odklejenia siatkówki przy współistniejącej retinopatii proliferacyjnej, osoby z takim rozpoznaniem powinny przed rozpoczęciem programu ćwiczeń fizycznych skorzystać z konsultacji lekarza okulisty.⁴¹

Chorzy na cukrzycę typu 1 rozpoczynający program ćwiczeń fizycznych powinni dostosować poziom wysiłku do własnego stanu zdrowia. Na przykład chorzy z neuropatią obwodową muszą zachować ostrożność, aby unikać powstawania pęcherzy i otarć oraz dokładnie sprawdzać narażone na takie urazy okolice ciała po zakończeniu każdej sesji ćwiczeń. Chorzy ze stężeniem glukozy >250 mg/dl i ciał ketonowych >300 mg/dl powinni rozważyć opóźnienie rozpoczęcia sesji ćwiczeń fizycznych. Takie osoby powinny monitorować stężenie glukozy we krwi przed i po wysiłku fizycznym i pamiętać o możliwości występowania stanów hipoglikemii w trakcie lub kilka godzin po ćwiczeniach. W tym przypadku należy mieć pod ręką przekąskę o dużej zawartości węglowodanów, którą w razie potrzeby można zjeść, aby uniknąć hipoglikemii. Chociaż przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały wyraźnej korzyści ze zmniejszenia wartości HbA_{1c} wynikającej ze stosowania ćwiczeń aerobowych u chorych na cukrzycę typu 1, to jednak pozwalają one kontrolować pozostałe czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.⁴¹

Wysiłek fizyczny jest kluczowym elementem zmiany stylu życia, który może pomóc zapobiegać rozwojowi lub kontrolować przebieg cukrzycy typu 2. Chociaż dieta jest prawdopodobnie bardziej istotna w pierwszych fazach procesu zmniejszenia masy ciała, to jednak dołączenie wysiłku fizycznego do stosowanej diety zapobiega ponownemu jej zwiększeniu.⁴²

Wykonywanie wysiłku fizycznego o łagodnym do umiarkowanego nasileniu jest związane z mniejszym ryzykiem rozwoju cukrzycy i stanów przedcukrzycowych. Mężczyźni z gorszą wydolnością krążeniowo-oddechową odznaczają się do 1,9 razy większym ryzykiem rozwoju nieprawidłowej glikemii na czczo w porównaniu z mężczyznami z lepszą wydolnością.⁴³

Pacjenci powinni zrozumieć, że liczba wykonywanych ćwiczeń potrzebnych do uzyskania korzystnego wpływu na stan zdrowia nie jest duża; zaledwie 30 minut wysiłku o umiarkowanym nasileniu dziennie może uchronić przed rozwojem cukrzycy.^{42,44} W przypadku wartości HbA_{1c} korzyści w postaci jej zmniejszenia można uzyskać dzięki zwiększeniu liczby i intensywności ćwiczeń.⁴⁵ Wspomniane badania wskazują, że ćwiczenia fizyczne powinny być podstawą profilaktyki pierwotnej cukrzycy.

U chorych na cukrzycę typu 2 zastosowanie zorganizowanego programu aktywności fizycznej przez 8 tygodni lub dłużej przyczyniło się do uzyskania poprawy wartości HbA_{1c} niezależnie od zmian masy ciała. Można również obserwować dodatkowe zmniejszenie wartości HbA_{1c} wraz ze wzrostem intensywności ćwiczeń fizycznych.^{46,47}

Zastosowanie ćwiczeń fizycznych u chorych na cukrzycę typu 2 nie wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej lub nasileniem retinopatii nieproliferacyjnej. Aktywność fizyczna może powodować przejściowe zwiększenie wydalania albumin z moczem, ale nie wykazano, aby przyczyniała się do wzrostu wskaźnika progresji nefropatii cukrzycowej. W przypadku braku przeciwwskazań do tygodniowego programu ćwiczeń można włączyć ćwiczenia oporowe (siłowe).⁴⁶

Kolejnym dowodem na istnienie korzyści wynikających ze stosowania ćwiczeń fizycznych u mężczyzn chorych na cukrzycę jest fakt, że stopień wydolności fizycznej koreluje z umieralnością ogólną, a przedstawiony związek jest niezależny od BMI.^{42,48}

Jeśli chodzi o nowo rozpoznane przypadki cukrzycy, nietolerancji glukozy lub nieprawidłowej glikemii na czczo, jednym z najbardziej niepokojących problemów,

przed którymi stają lekarze, jest ustalenie na ile kontrola choroby zależy od stosowania wysiłku fizycznego przez chorego, zmniejszenia masy ciała i modyfikacji diety. Dane uzyskane z badań klinicznych podtrzymują zdanie, że wprowadzenie zmian dietetycznych oraz stylu życia jest podstawą leczenia mającego na celu kontrolę cukrzycy.

Wraz z wieloma dostępnymi na rynku doustnymi i stosowanymi w postaci wstrzyknięć środkami farmakologicznymi, pomagającymi chorym w uzyskaniu kontroli stężenia glukozy we krwi, lekarze łatwo mogą przeoczyć lub zapomnieć o podkreślaniu i wzmacnianiu znaczenia zmiany stylu życia w leczeniu cukrzycy. Chociaż jest to jeden z najbardziej czasochłonnych problemów omawianych z pacjentami, najprawdopodobniej jest to najważniejszy punkt rozmowy lekarza z chorym w odniesieniu do kontroli cukrzycy i prewencji progresji choroby oraz występowania jej powikłań.

Clinical Diabetes, Vol. 24, No. 2, 2010, p. 79. Diagnosis, Classification, and Life-style Treatment of Diabetes.

Piśmiennictwo

- 1 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183–1197, 1997
- 2 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160–3167, 2003
- 3 Sandberg AM: Qualification of drivers; exemption; applications; diabetes. *Federal Register* 68:52441–52452, 2003
- 4 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Position Statement]. *Diabetes Care* 33(Suppl. 1):S4–S10, 2010
- 5 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman FR, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 6 Notkins AL, Lernmark A: Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest* 108:1247–1252, 2001
- 7 Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K: Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 45:1508–1513, 1996
- 8 Kim C, Newton KM, Knop RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1862–1868, 2002
- 9 Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross D: Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol* 44:717–722, 1996
- 10 Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 21:518–524, 1998
- 11 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76–79, 2003
- 12 Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA: Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 161:1581–1586, 2001
- 13 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 14 Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ: The determinants of glycaemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 21:687–694, 1998
- 15 Maggio CA, Pi-Sunyer FX: The prevention and treatment of obesity: application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 20:1744–1766, 1997
- 16 Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH: The safety and efficacy of a controlled low-energy ("very-low-calorie") diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 148:873–877, 1988
- 17 Anderson JW, Brinkman-Kaplan V, Hamilton CC, Logan JE, Collins RW, Gustafson NJ: Food-containing hypocaloric diets are as effective as liquid-supplement diets for obese individuals with NIDDM. *Diabetes Care* 17:602–604, 1994
- 18 Espeland M: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30:1374–1383, 2007
- 19 Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL: Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 22:667–673, 1999
- 20 Hamet P, Abarca G, Lopez D, Hamet M, Bourque M, Peyronnard JM, Charron L, Laroche P: Patient self-management of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 5: 485–491, 1982
- 21 Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 27(Suppl. 1):S36–S46, 2004
- 22 Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC: Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 16:1301–1305, 1993
- 23 Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, Fuller JH: Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr* 73:574–581, 2001
- 24 American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes [Position Statement]. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 1): S48–S65, 2007
- 25 Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S: Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes Care* 26:3363–3364; author reply 3364–3365, 2003
- 26 Payne ML, Craig WJ, Williams AC: Sorbitol is a possible risk factor for diarrhea in young children. *J Am Diet Assoc* 97:532–534, 1997
- 27 Mezzitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX: Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 19:1004–1005, 1996
- 28 Gougeon R, Marliss EB, Jones PJ, Pencharz PB, Morais JA: Effect of exogenous insulin on protein metabolism with differing nonprotein energy intakes in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:250–261, 1998
- 29 Gougeon R, Styhler K, Morais JA, Jones PJ, Marliss EB: Effects of oral hypoglycemic agents and diet on protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1–8, 2000

- 30 Gougeon R, Pencharz PB, Sigal RJ: Effect of glycemic control on the kinetics of whole-body protein metabolism in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus during iso- and hypoenergetic feeding. *Am J Clin Nutr* 65:861–870, 1997
- 31 Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ: Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1040–1047, 2001
- 32 Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Bramswig S, Mann J, Milne R, Gries FA, Keen H: Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 40: 1219–1226, 1997
- 33 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–234, 1998
- 34 Trichopoulos A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Hsieh CC, Trichopoulos D: Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general population cohort. *Eur J Clin Nutr* 61:575–581, 2006
- 35 Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J: n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 84:5–17, 2006
- 36 Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H: A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus—a randomized controlled trial under free-living conditions. *Eur J Nutr* 42:111–117, 2003
- 37 Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 297:969–977, 2007
- 38 Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 348:2082–2090, 2003
- 39 Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGroarty J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF: The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 140: 778–785, 2004
- 40 Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC: Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166: 285–293, 2006
- 41 Zinman B, Ruderman N, Campagne BN, Devlin JT, Schneider SH: Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S58–S62, 2004
- 42 Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 27:2067–2073, 2004
- 43 Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN: The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 130: 89–96, 1999
- 44 Bassuk SS, Manson JE: Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 99:1193–1204, 2005
- 45 Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 282: 1433–1439, 1999
- 46 Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD: Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29: 1433–1438, 2006
- 47 Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286:1218–1227, 2001
- 48 Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons IW, Priest EL, Blair SN: Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 27:83–88, 2004

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt Eskind Diabetes Clinic przy Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tennessee, a także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.