

Ekstrakt z kurkuminy w zapobieganiu cukrzycy typu 2

SOMLAK CHUENG SAMARN, MD^{1,2}SUTHEE RATTANAMONGKOLGUL, MD³RATAYA LUECHAPUDIPORN, PHD⁴CHADA PHISALAPHONG, PHD⁵SIWANON JIRAWATNOTAI, PHD^{6,7}

CEL: ocena skuteczności kurkuminy w opóźnieniu rozwoju cukrzycy typu 2 (T2DM) w populacji pacjentów z zespołem metabolicznym.

PROJEKT I METODY BADANIA: randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, obejmowało 240 pacjentów (n=240) spełniających kryteria zespołu metabolicznego. Zostali oni losowo przydzieleni do grupy przyjmującej kapsułkę z kurkumina lub placebo przez okres 9 miesięcy. Aby ocenić progresję T2DM po zastosowaniu kurkuminy oraz określić liczbę pacjentów, u których cukrzyca się rozwinie, a także ocenić zmiany w czynności komórek β wysp trzustkowych, monitorowano model oceny homeostazy - HOMA- β , C-peptyd, proinsulinę/insulinę, oporność na insulinę (HOMA-IR), cytokiny przeciwzapalne (adiponektyny) i inne parametry zarówno na początku badania oraz po 3, 6 i 9 miesiącach trwania interwencji.

WYNIKI: po 9 miesiącach badania u 16,4% pacjentów przyjmujących placebo zdiagnozowano T2DM, podczas gdy w grupie przyjmującej kurkuminy nie stwierdzono ani jednego przypadku T2DM. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących kurkuminy stwierdzono ogólnie lepszą czynność komórek β , wyższy wskaźnik HOMA- β (61,58 vs. 48,72; $P < 0,01$) i niższy poziom C-peptydu (1,7 vs. 2,17; $P < 0,05$). W grupie leczonej kurkumina odnotowano niższy wskaźnik HOMA-IR (3,22 vs. 4,04; $P < 0,001$) i wyższy adiponektyny (22,46 vs. 18,45; $P < 0,05$) w porównaniu do grupy placebo.

WNIOSKI: Trwające 9 miesięcy leczenie kurkumina u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym znacząco obniżyło liczbę pacjentów, u których rozwinęła się T2DM. Leczenie kurkumina wydawało się ponadto wpływać na poprawę ogólnej czynności komórek β , jednocześnie nie powodując istotnych działań niepożądanych. Badanie to pokazuje, iż stosowanie kurkuminy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym może przynieść znaczne korzyści.

Diabetes Care 35:2121–2127, 2012

Cukrzyca typu 2 (T2DM) ma ogromny wpływ na światową gospodarkę i służbę zdrowia (1). Według Światowej Organizacji Zdrowia na chorobę tę cierpi 311 mln ludzi na całym świecie. Liczba ta stale rośnie, zwłaszcza w krajach rozwijających się i w biedniejszych krajach Azji i innych zakątków świata. Cukrzyca typu 2 jest chorobą nieuleczalną, a jej leczenie polega zazwyczaj na kontrolowaniu przebiegu choroby poprzez podawanie leków przeciwcukrzycowych przez całe życie pacjenta. Redukcja liczby nowych przypadków cukrzycy

to jedna z kluczowych strategii niwelowania jej globalnych skutków. Zmniejszenie liczby nowych zachorowań na T2DM wymaga zmiany stylu życia osób, u których zdiagnozowano zespół metaboliczny. Okazuje się jednak, że osiągnięcie tego celu jest bardzo trudne (3). Jednym z alternatywnych sposobów zapobiegania rozwojowi T2DM, jest wdrożenie leczenia u osób w stanie przedcukrzycowym zanim choroba rozwinie się do w pełni rozwiniętej postaci (3). Wydaje się, że jest to dobre rozwiązanie.

Polega ono na wczesnym wykrywaniu czynników ryzyka i stosowaniu profilaktyki zapobiegającej pełnemu rozwojowi choroby. Dla osób narażonych na cukrzycę jest to również szansa na powstrzymanie rozwoju choroby i prowadzenie normalnego i zdrowego trybu życia. W ostatnich latach opracowano kilka skutecznych schematów leczenia T2DM, które przyniosły obiecujące efekty (3-5). Terapie te nie są jednak ogólnodostępne ze względu na wysoki koszt i niską tolerancję leczenia związaną z występowaniem działań niepożądanych (4,5). Obecnie wysiłki skupiają się na opracowaniu nowych, skutecznych i stosunkowo tanich leków o korzystnym profilu toksyczności przeznaczonych do regularnego stosowania w profilaktyce cukrzycy typu 2 u osób w stanie przedcukrzycowym.

Kurkumina jest podstawowym składnikiem kurkumy (*Curcuma longa* Linn.), popularnej przyprawy stosowanej w kuchni azjatyckiej. Jest ona szeroko stosowana i uznawana za korzystną dla zdrowia (6). Wykazano ponadto, że otrzymywana z kłącza kurkumy kurkumina posiada właściwości przeciwzapalne i przeciwcukrzycowe (7-13). Może ona również opóźniać rozwój T2DM, poprawiać czynność komórek β , zapobiegać obumieraniu komórek β i zmniejszać odporność na insulinę u zwierząt (8-16). Celem obecnego badania jest określenie skuteczności ekstraktu z kurkumy w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2. Rozwój choroby oraz szereg wskaźników T2DM oceniano w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kohortowym kontrolowanym placebo. Stwierdzono, że ekstrakt z kurkuminy skutecznie zmniejszył liczbę pacjentów z zespołem metabolicznym, u których doszło do rozwoju T2DM oraz poprawiał czynność komórek β .

PROJEKT I METODY BADANIA

Projekt badania i grupa badana

Randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, zostało przeprowadzone w HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, działającym przy Uniwersytecie Srinakharinwirot w Nakornnayok, Tajlandia. Do badania zakwalifikowano dwustu czterdziestu pacjentów na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia (pełen schemat badania przedstawiono na rysunku 1).

¹ Klinika Endokrynologii i Metabolizmu, Wydział Lekarski, centrum medyczne HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Srinakharinwirot University, Nakornnayok, Tajlandia; ² Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Nadcisnienia Tętniczego Brigham i Women's Hospital, Boston, Massachusetts; Zakład Medycyny Prewencyjnej i Społecznej, Wydział Lekarski, centrum medyczne HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center przy Uniwersytecie w Srinakharinwirot, Nakornnayok, Tajlandia; ⁴ Zakład Farmakologii i Fizjologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Uniwersytet Chulalongkorn, Bangkok, Tajlandia; ⁵ Instytut Badań i Rozwoju, Rządowa Organizacja Farmaceutyczna w Tajlandii; ⁶ Instytut Biologii Molekularnej, Mahidol University, Salaya, Nakhon Pratom, Tajlandia; ⁷ Zakład Biologii Nowotworów, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts.

Adres do korespondencji: Somlak Chuengsamarn, somluc@hotmai.com.

Otrzymano 18 stycznia 2012 r. Zatwierdzono 9 maja 2012 r.

DOI: 10.2337/dc12-0116. Numer rejestracyjny badania: NCT01052025, clinicaltrials.gov.

Dane uzupełniające do niniejszego artykułu dostępne są po adresem <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-0116/-/DC1>.

©2012 by the American Diabetes Association. Czytelnicy mogą korzystać z tego artykułu wyłącznie

w niekomercyjnych celach edukacyjnych, z zastrzeżeniem dokładnego cytowania. Zabrania się dokonywania zmian w artykule. Szczegółowe dane dostępne są na stronie internetowej:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Pacjenci uczestniczyli w badaniu przez 12 miesięcy. Każdy z pacjentów został pouczony o konieczności przestrzegania określonej diety i aktywności fizycznej w ciągu 3 miesięcy od zakończenia rekrutacji (przed randomizacją). Pacjenci otrzymali ponadto pisemne wskazówki dotyczące zalecanego trybu życia w trakcie trwania badania i odbyli 20-30 minutowe indywidualne szkolenia dotyczące zdrowego trybu życia. Uczestników zachęcano do przestrzegania zasad żywienia medycznego (Medical Nutrition Therapy) i podejmowania aktywności fizycznej (17). Aby uniknąć interakcji lekowych, wszyscy pacjenci przyjmujący inne leki zostali wyłączeni z badania na etapie rekrutacji zgodnie z kryteriami wyłączenia. Do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów z zespołem metabolicznym, w wieku co najmniej 35 lat. Zespół metaboliczny diagnozowano zgodnie z wytycznymi ADA. Kwalifikowano pacjentów spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów: stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) między 100-124 mg/dL wskazujące na nieprawidłową glikemię na czczo; stężenie glukozy w osoczu pomiędzy 140-199 mg/dL w dwie godziny po podaniu w doustnym teście tolerancji (OGTT po 2 h) wskazujące na nieprawidłową glikemię; odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) pomiędzy 5,7-6,4%. Rozpoznanie zespołu metabolicznego potwierdzano poprzez ponowne badanie wszystkich powyższych parametrów w innym dniu.

Pacjenci z cukrzycą rozpoznaną zgodnie z nowymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) (18,19), zostali wykluczeni z badania (osoby, u których uzyskano wynik dodatni dla któregośkolwiek z następujących kryteriów: FPG \geq 126 mg/dL, OGTT po 2 h \geq 200 mg/dL i HbA_{1c} \geq 6,5%). Ponadto z badania wykluczono osoby otrzymujące doustne leki hipoglikemizujące, leki przeciwpłytkowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, fenofibrat, atorwastatinę, rozuwastatinę i fluwastatinę, osoby ze stężeniem kreatyniny w surowicy \geq 2,0 mg/dL, osoby dializowane, osoby, u których poziom aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) co najmniej trzykrotnie przekraczał górną granicę normy, osoby przyjmujące inne leki ziołowe, osoby z wtórną hiperglikemią (np. otrzymujące sterydy lub z nowotworem trzustki), osoby z ostrymi infekcjami lub przewlekłymi chorobami zapalnymi (reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwór) oraz osoby z chorobami pęcherzyka żółciowego lub cholelityzami w wywiadzie. Obecne badanie (badanie kliniczne nr NCT01052025) zostało zatwierdzone przez Komisję Etyczną

Wydziału Medycyny Uniwersytetu Srinakharinwirot w Bangkoku, Tajlandia (numer seryjny SWUEC 9/2552) zgodnie z Deklaracją Helsińską. Przed rekrutacją uczestnicy uzyskali wszelkie wymagane informacje dotyczące badania i wyrazili na nie zgodę.

Randomizacja

Po zakończeniu badań przesiewowych, wyrażeniu zgody przez pacjentów i odbyciu przez nich szkolenia w zakresie zdrowego trybu życia, wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej kurkuminą (grupa leczona) lub grupy otrzymującej placebo (grupa kontrolna), na podstawie ustalonego schematu randomizacji. Numery generowane były losowo przez komputer, a cała procedura randomizacji prowadzona była przez niezależnego badacza. Schemat randomizacji umieszczono w kolejno ponumerowanych, nieprzezroczystych kopertach. Koperty zostały następnie otwarte przez niezależną osobę. Uczestników poinformowano, że w badaniu porównywane będą dwa rodzaje interwencji.

Interwencja

Każdemu z uczestników polecono przyjmowanie trzech zaślepionych kapsułek (zawierających kurkuminę lub placebo), dwa razy dziennie (łącznie sześć kapsułek na dobę), nieprzerwanie przez 9 miesięcy. Każda kapsułka zawierała kurkuminę w ilości 250 mg. Kapsułki zawierające kurkuminę i identyczne kapsułki z placebo zostały wytworzone przez Rządową Organizację Farmaceutyczną w Tajlandii (Government Pharmaceutical Organization of Thailand). Pacjenci zostali poproszeni o zwrot wszystkich kapsułek w trakcie wizyt kontrolnych po 3, 6, i 9 miesiącach celem sprawdzenia, czy stosowali się do zaleceń w zakresie dawkowania. Rejestrowano liczbę kapsułek przyjętych przez pacjentów (Tabela 3).

Przygotowanie kapsułek z kurkuminą

Suszone kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* Linn.) z upraw w prowincji Kanchanaburi (Tajlandia), zostały zmielone na proszek. Proszek ekstrahowano etanolem i odparowano pod niskim ciśnieniem w celu uzyskania ekstraktu etanolowego w postaci półstałej zawierającej oleozywicę i kurkuminoidy. Po usunięciu oleozywicy otrzymano wyciąg o całkowitej zawartości kurkuminoidów pomiędzy 75-85%. Stosunek piku kurkuminy do demetoksykurkuminy i bisdemetoksykurkuminy w ekstrakcie ustalono metodą wysokosprawnej chromatografii cienkowarstwowej. Otrzymanym ekstraktem (standaryzowanym do 250 mg kurkuminoidów) napełniono kapsułki zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania (GMP). Analiza fingerprint ekstraktu i szczegółowa analiza składu

chemicznego preparatu w ekstrakcie przedstawione są na rys. 2.

Wyniki badania

Główny punkt końcowy badania został oceniony na podstawie liczby uczestników w grupie leczonej kurkuminą i grupie kontrolnej, u których zdiagnozowano cukrzycę typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA (18,19). Oceniono również drugorzędowe punkty końcowe: zmiany w czynności komórek β (model oceny homeostazy HOMA- β , C-peptyd i stosunek proinsulina/insulina), oporność na insulinę (IR) wg HOMA-IR, otyłość (masę ciała), otyłość brzuszna (obwód talii) i cytokiny przeciwzapalne (adiponektyny). Wyznacznikami wystąpienia działań niepożądanych kurkuminy były podwyższona kreatynina \geq 1,2 mg/dL i poziom aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST)/ALT trzykrotnie przekraczający górną granicę normy oraz wszelkie inne objawy i dolegliwości zgłaszane przez pacjentów (20). Ocenie poddano również inne działania niepożądane związane z receptorami aktywowanymi proliferatorami peroksydomów γ wskutek działania kurkuminy, w tym gęstość mineralną kości (BMD), oznaki obrzęku i choroby niedokrwiennej serca (CAD).

Metody pomiarów i gromadzenia danych

Pomiary wykonano na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia), a następnie po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia interwencji. Na początku badania zebrano dane demograficzne – wywiad chorobowy oraz informacje dotyczące dotychczasowego leczenia farmakologicznego, wagi ciała, wzrostu i parametrów życiowych. Otyłość brzuszna/obwód talii mierzono poziomo za pomocą taśmy pomiarowej, w połowie odległości między dolnym brzegiem żeber, a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej (21). Historię choroby niedokrwiennej serca i choroby naczyń mózgowych zebrano na podstawie dokumentacji medycznej uczestników badania. Diagnozowano również chorobę niedokrwinną serca na podstawie objawów duszniczy bolesnej i nieprawidłowości w EKG spoczynkowym na początku badania i w trakcie wizyt kontrolnych (po 3, 6 i 9 miesiącach) oraz nadciśnienie tętnicze na podstawie wysokich wartości ciśnienia w wywiadzie (\geq 130/85 mmHg). Dyslipidemię stwierdzano na podstawie następujących kryteriów: całkowity cholesterol \geq 200 mg/dL, triglicerydy \geq 150 mg/dL, cholesterol LDL \geq 100 mg/dL i/lub cholesterol HDL \geq 35 mg/dL lub w przypadku stosowania leków obniżających poziom lipidów. Gęstość minerału kostnego (ze znanym ryzykiem złamań) analizowano na początku badania

oraz 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia wykorzystując badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (QDR 4500; Hologic) odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wykonano badanie OGTT po 2 h u wszystkich pacjentów, podając na czczo 75 g roztworu glukozy doustnie, a następnie oznaczając poziom glukozy po 2 godzinach od podania. Krew pobierano na czczo o godzinie 8:00 z żyły odłokciowej w pozycji leżącej. Próbkę osocza do oznaczenia poziomu insuliny, proinsuliny, peptydu-C i adiponektyny zamrożono i przechowywano w temperaturze -80°C aż do wykonania analizy. FPG, HbA_{1c}, cholesterol całkowity, cholesterol LDL i HDL i poziom triglicerydów w osoczu mierzono zgodnie ze standardowymi procedurami. Stężenia osocze insuliny, proinsuliny, C-peptydu i adiponektyny oznaczono przy pomocy diagnostycznych zestawów radioimmunologicznych firmy Millipore (St. Charles, MO) stosując licznik scyntylicyjny skalibrowany do pomiarów z użyciem jodu 125. HOMA-β, C peptyd i stosunek proinsulina/insulina mierzono dla czynności komórek β (22,23). Wskaźnik HOMA-IR obliczono w celu oceny zmian w odporności na insulinę (22,24).

Wielkość próby

Wielkość próby badanej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania Nauck et al. (25). Standardowe odchylenie (SD) wyniosło 46,3. Uzyskanie różnicy 17 punktów dla HOMA-β z mocą 80% i 5% poziomem istotności wymagało włączenia co najmniej 117 pacjentów do każdej z grup (26).

Analiza statystyczna

Wyjściowe dane demograficzne były analizowane i prezentowane jako średnia ±SEM dla zmiennych ciągłych oraz wartość liczbowa i procentowa dla zmiennych skategoryzowanych. Dla porównania obu grup zastosowano, odpowiednio, dwustronny test t-Studenta i test zgodności chi-kwadrat dla ciągłych i skategoryzowanych zmiennych, przyjmując P < 0.05 dla statystycznie istotnej różnicy. Do wszystkich obliczeń wykorzystano dwustronny test istotności. Do analizy zmiennych wyników w obu grupach zaprezentowano średnie wartości ±SEM dla 3, 6 i 9 miesiąca badania. Wszystkie analizy wykonano zgodnie z zasadą planowania leczenia (intent-to-treat). Do oceny istotnych różnic statystycznych pomiędzy średnimi w 3, 6 i 9 miesiącu badania wykorzystano dwustronny test t-Studenta oddzielnie dla obu grup. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem oprogramowania SPSS 11.5 do statystycznej analizy danych firmy SPSS Inc, Chicago, IL.

WYNIKI

Z załącznika 1 przedstawiono schemat badania. Do próby włączono 240 chorych. W tabeli 1 zaprezentowano wyjściową charakterystykę 237 pacjentów zrandomizowanych do dwóch grup. Wszystkie różnice parametrów chorych pomiędzy grupą placebo oraz przyjmującą kurkuminę na początku badania były nieistotne statystycznie.

Wyniki leczenia

Podczas wszystkich wizyt w 3, 6, i 9 miesiącu badania średnie wartości związków ocenianych w progresji choroby, takie jak HbA_{1c}, FPG, oraz OGTT po 2 h (tabela 2) były istotnie niższe w grupie przyjmującej kurkuminę w porównaniu do grupy placebo (p < 0,01). Uzyskane różnice tych zmiennych względem wartości wyjściowych w obydwu grupach przedstawiono na wykresie 1A-C.

Wyniki czynności komórek β

Wskaźnikami czynności komórek β były HOMA-β, peptyd C oraz stosunek proinsulina/insulina (tabela 2 oraz wykres 1). Wykres 1D przedstawia rosnące wartości HOMA-β w grupie leczonej kurkuminą podczas wszystkich wizyt kontrolnych (w 3, 6, i 9 miesiącu) oraz ostatecznie istotną statystycznie różnicę uzyskaną w trakcie ostatniej wizyty po 9 miesiącach. Stężenia peptydu C (wykres 1E) były istotnie niższe w grupie leczonej kurkuminą w porównaniu do chorych przyjmujących placebo.

Stosunek proinsuliny do insuliny, choć nieistotny statystycznie, wykazywał trend redukcji w grupie leczonej kurkuminą (tabela 2).

Oporność na insulinę i odpowiedź cytokin zapalnych

Odpowiednikiem klinicznym oporności insulinowej jest poziom HOMA-IR (22). W badaniu oceniano wartości HOMA-IR w grupie placebo i kurkuminy. Średnie wyniki HOMA-IR w grupie przyjmującej kurkuminę były niższe niż w grupie placebo podczas wszystkich wizyt kontrolnych w 3, 6 i 9 miesiącu badania (wykres 1F). Istotne statystycznie różnice występowały głównie podczas wizyt w 6 i 9 miesiącu badania. Stężenia adiponektyny oraz cytokiny przeciwzapalnej w grupie placebo nie ulegały zmianom, natomiast w grupie leczonej kurkuminą stopniowo rosły (w 3 i 6 miesiącu badania), uzyskując istotną statystycznie różnicę względem grupy kontrolnej podczas ostatniej wizyty w 9 miesiącu badania (tabela 2).

Prewencja cukrzycy

Cukrzycę typu 2 rozpoznano u 11 chorych z grupy placebo po 6 miesiącach badania (9,5%), u 18 (15,5%) po 9 i 19 (16,4%) po 12 miesiącach badania z rozpoznawanym początkowo zespołem metabolicznym (tabela 3 i tabela 1 suplement).

Tabela 1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Zmienne	Średnia w grupie placebo (SEM)	Średnia w grupie kurkuminy (SEM)	Wartość p
Płeć (%) (mężczyźni:kobiety)	35,6:64,4%	35,1:64,9%	0,94†
Wiek (lata)	57,93 (1,18)	56,95 (1,10)	0,57
BMI (kg/m ²)	26,62 (0,51)	26,66 (0,48)	0,96
Masa ciała (kg)	67,8 (1,5)	67,7 (1,3)	0,92
Obwód talii (cm)	88,9 (1,2)	89,0 (1,0)	0,94
FPG (mg/dl)	103,24 (0,98)	103,65 (0,99)	0,26
OGTT po 2 h	140,91 (3,24)	143,48 (3,6)	0,36
HbA _{1c} (%)	5,83 (0,03)	5,86 (0,04)	0,37
Insulina (pmol/l)	109,71 (6,1)	110,25 (6,29)	0,95
Proinsulina (pmol/l)	16,8 (1,42)	15,31 (1,3)	0,44
Proinsulina/insulina	0,18 (0,02)	0,17 (0,01)	0,52
HOMA-IR	3,85 (0,21)	4,03 (0,23)	0,57
HOMA-β (%)	51,08 (3,23)	4,03 (0,23)	0,66
Adiponektyna (ng/ml)	18,69 (1,25)	18,18 (1,20)	0,29
Peptyd C (ng/ml)	2,14 (0,17)	2,1 (0,13)	0,88
Kreatynina (mg/dl)	1,15 (0,06)	1,07 (0,04)	0,27
AspAT (U/l)	27,21 (1,53)	26,50 (1,65)	0,75
AlAT (U/l)	43,42 (1,85)	44,04 (1,94)	0,82
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	5 (4,3%)	3 (2,5%)	0,46†
Choroba tętnic wieńcowych w wywiadzie	8 (6,8%)	9 (7,0%)	0,96†
Nadciśnienie w wywiadzie	78 (67,2%)	83 (70,3%)	0,61†
Dyslipidemia w wywiadzie	105 (90,5%)	107 (90,7%)	0,97†

Dane wyliczone na podstawie testu t, z wyjątkiem płci (%). † Test x².

Tabela 2. Stężenia parametrów chemicznych określających czynność komórek β oraz otyłość

Wyniki	Wizyta	Placebo		kurkumina		Wartość P
		Średnia	Wartość minimalna - maksymalna	Średnia	Wartość minimalna - maksymalna	
Masa ciała (kg)	3 miesiące	67,8	34-130	67,7	42-118	NS
	6 miesięcy	68,9	36-136	66,0	38-114	NS
	9 miesięcy	70,1	38-144	63,8	34-110	<0,05
Obwód talii (cm)	3 miesiące	88,9	59-134	88,0	68-121	NS
	6 miesięcy	89,8	62-130	86,6	64-118	NS
	9 miesięcy	91,6	65-144	84,4	60-110	<0,05
FPG (mg/dL)	3 miesiące	106,88	80-129	96,11	80-122	<0,01
	6 miesięcy	108,03	80-138	90,76	73-122	<0,01
	9 miesięcy	108,21	80-138	86,47	73-122	<0,01
OGTT po 2 h (mg/dL)	3 miesiące	150,87	90-250	135,44	75-190	<0,01
	6 miesięcy	155,06	90-290	127,23	75-180	<0,01
	9 miesięcy	155,09	90-290	123,35	75-178	<0,01
HbA _{1c} (%)	3 miesiące	5,92	5,2-7,1	5,77	4,9-6,3	<0,01
	6 miesięcy	5,99	5,2-7,4	5,68	4,9-6,2	<0,01
	9 miesięcy	6,02	5,2-7,5	5,60	4,9-6,8	<0,01
Proinsulina	3 miesiące	17,77	0,5-121	14,58	1-98,2	NS
	6 miesięcy	16,83	0,5-85,6	14,06	0,9-98	NS
	9 miesięcy	16,80	0,5-85,6	13,57	0,8-97	NS
Proinsulina/insulina	3 miesiące	0,19	0-1,6	0,16	0-0,9	NS
	6 miesięcy	0,20	0-1,2	0,15	0-0,9	NS
	9 miesięcy	0,21	0-1,2	0,14	0-0,9	NS
Insulina (pmol/L)	3 miesiące	109,52	82-140	109,49	80-136	NS
	6 miesięcy	109,65	83-144	108,73	76-132	NS
	9 miesięcy	109,68	83-144	107,62	72-128	<0,05
HOMA-IR	3 miesiące	3,97	0,3-13,3	3,60	0,4-11,6	NS
	6 miesięcy	4,03	0,3-16,2	3,39	0,4-11,3	<0,05
	9 miesięcy	4,08	0,3-16,6	3,22	0,4-11	<0,001
HOMA- β (%)	3 miesiące	49,32	0,8-238,9	54,71	3,1-259,7	NS
	6 miesięcy	48,78	0,8-238,0	58,54	3,1-266,4	NS
	9 miesięcy	48,72	0,8-237,6	61,58	3,1-268,3	<0,01
Adiponektyna (ng/mL)	3 miesiące	18,59	31-110,8	18,3	5,5-60,0	NS
	6 miesięcy	18,52	31-110,8	20,71	6,0-65,0	NS
	9 miesięcy	18,45	31-110,2	22,46	6,5-69,5	<0,05
C-peptide (ng/mL)	3 miesiące	2,15	0,5-13,8	1,97	0,4-10,0	NS
	3 miesiące	2,16	0,5-13,8	1,8	0,3-9,5	NS
	6 miesięcy	2,17	0,1-13,8	1,7	0,3-9,0	<0,05

Wartości p wyliczono na podstawie testu t ($p < 0,05$)

Co więcej, w grupie przyjmującej kurkuminę nie stwierdzono żadnego zachorowania na cukrzycę typu 2 (tabela 3).

Zdarzenia niepożądane

W celu określenia ewentualnych zdarzeń niepożądanych stosowania kurkuminy monitorowano parametry nerkowe i wątrobowe, gęstość mineralna kości (BMD), masę ciała oraz obwód talii (tabela dodatkowa 2 oraz tabela 2). Nie stwierdzono istotnych różnic stężenia AspAT, AlAT, kreatyniny oraz BMD w grupie leczonej kurkuminą oraz placebo. Co więcej, w trakcie naszego badania nie wykazano żadnego nowego przypadku wystąpienia choroby tętnic wieńcowych, ani cech zastoju (dane nie przedstawiane). Kilku chorych przyjmujących kurkuminę zgłaszało łagodny świąd (1 chory), zaparcia (2 chorych) oraz zawroty głowy (1 chory).

W grupie leczonej kurkuminą nie stwierdzono żadnego przypadku hipoglikemii. Ciekawym odkryciem była nieznaczna redukcja masy ciała oraz obwodu talii

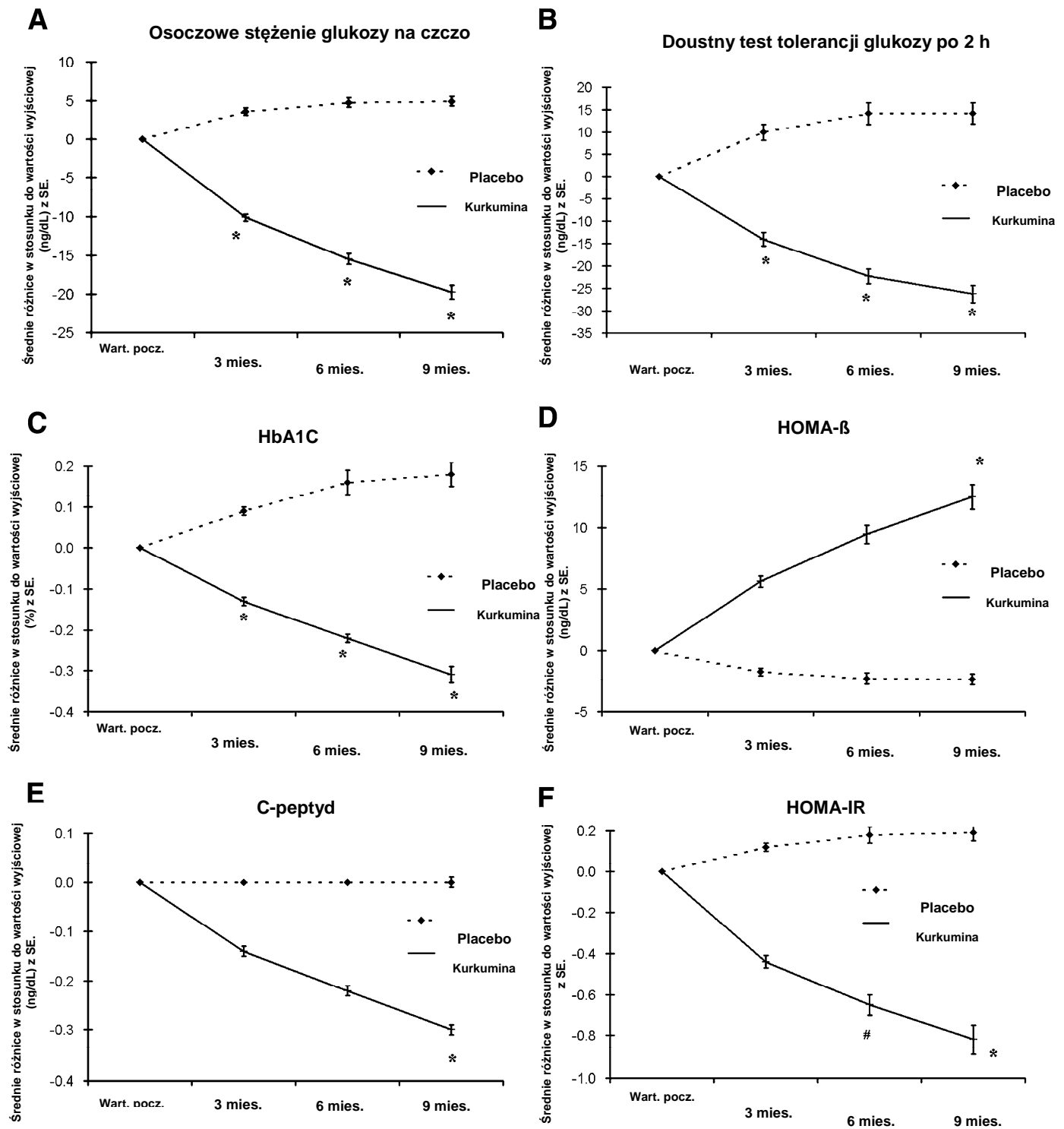
dokumentowana w trakcie ostatniej wizyty po 9 miesiącach badania. Zjawiska nie notowano w grupie placebo (tabela 2). Wszystkie wyniki wskazywały, że ekstrakt z kurkuminy można stosować profilaktycznie przynajmniej przez 9 miesięcy bez istotnych działań niepożądanych. Podczas każdej wizyty kontrolnej wyliczano ilość pozostałych kapsułek przyniesionych do nas przez pacjentów. Liczba zużytych kapsułek w obydwu grupach była porównywalna (tabela dodatkowa 3). Przyjmujemy, że nasze obserwacje nie były wynikiem różnej współpracy z pacjentami w obydwu grupach.

WNIOSKI

Celem naszego badania była próba określenia bezpiecznego, dobrze tolerowanego i łatwo dostępnego preparatu przeznaczonego do profilaktyki cukrzycy w populacji pacjentów z rozpoznaniem stanem przedcukrzycowym. Badaniem objęto środek o udowodnionej *in-vitro* i *in-vivo* aktywności

antydiabetogennej, etanolowy ekstrakt z kurkuminy (10-12, 15, 16).

W opisywanym badaniu, przeprowadzonym metodą próby podwójnie ślepej, z grupą kontrolną placebo, wykazaliśmy, że ekstrakt z kurkuminy pomógł w istotny sposób zapobiegać rozwojowi T2DM w populacji ze stanem przedcukrzycowym (w grupie kurkuminy nie notowano rozwoju cukrzycy typu 2 u żadnego chorego, natomiast w grupie placebo cukrzycę rozpoznano u 16,4% pacjentów). Co więcej, na podstawie wzrostu HOMA- β oraz redukcji peptydu C wykazano, że podawanie kurkuminy poprawia czynność komórek β . Profilaktyczne podawanie kurkuminy wiązało się z tendencją do redukcji stosunku proinsuliny do insuliny, jednak trend ten nie był istotny statystycznie.



Rys. 1 – Wartości średnie i SEM na początku badania, po 3, 6 i 9 miesiącach w grupie placebo i kurkuminy. A: FPG. * $P < 0.01$. B: OGTT po 2 h. * $P < 0.01$. C: HbA1c. * $P < 0.01$. D: HOMA-b. * $P < 0.01$. E: C-peptide. * $P < 0.05$. F: HOMA-IR. * $P < 0.001$, # $P < 0.05$.

Oznacza to, że leczenie kurkumina może poprawiać czynność komórek β w populacji przedcukrzycowej. HOMA-IR jest klinicznym wskaźnikiem oporności insulinowej. Badanie wykazało, że wartości HOMA-IR w grupie przyjmującej kurkumina były istotnie niższe niż odpowiednie w grupie placebo. Na podstawie uzyskanych wyników uważamy, że profilaktyczne podawanie

kurkuminy w populacji przedcukrzycowej może zapobiegać konwersji do T2DM i zmniejszać oporność na insulinę przy zachowaniu prawidłowej czynności komórek β .

Adponektyna jest cytokiną przeciwzapalną, odgrywającą istotną rolę w patogenezie t2DM (27,28). Wykazano, że wyższe stężenia adiponektyny wiążą

się z niższym ryzykiem T2DM (28). W naszym badaniu podawanie kurkuminy zwiększało poziom adiponektyny. Wykazano ponadto, że kurkumina redukuje stan zapalny poprzez zmniejszenie krążących cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu- α , leptyna, czy rezystyna (7). W mysim modelu cukrzycy *in-vivo* leczenie kurkumina istotnie

Tabela 3 Liczba i odsetek chorych ze świeżo rozpoznaną w trakcie badania cukrzycą

Miesiąc od włączenia	Liczba (%) w grupie placebo (N = 116)	Liczba (%) w grupie leczonej (N = 119)	Wartość P
6 miesięcy (wizyta po 6 miesiącach)	11 (9,5)	0 (0)	0.001
9 miesięcy (wizyta po 6 miesiącach)	18 (15,5)	0 (0)	<0.001
12 miesięcy (wizyta po 6 miesiącach)	19 (16,4)	0 (0)	<0.001

redukowało stopień nacisku makrofaagowego w białej tkance tłuszczowej i odwracało wiele zmian związanych ze stanem zapalnym (8). Zapalenie jest jedną z głównych przyczyn rozpadu komórek β . Przeciwcukrzycowe działanie kurkuminy może wynikać z jej aktywności przeciwzapalnej.

Warto zauważyć istotnie wyższy w porównaniu ze znanym badaniem amerykańskim stopień konwersji do cukrzycy w grupie placebo (od skriningu do końca badania), który wyniósł 16,7% (3). Naszym zdaniem, wysoki wskaźnik konwersji może być związany z badaną grupą etniczną. Niemniej jednak, aktualnie nie mamy możliwości weryfikacji naszych danych ze względu na brak innych wyników dotyczących rozwoju cukrzycy w tajskiej populacji chorych z zespołem metabolicznym. Z tego względu porównywaliśmy uzyskane wyniki do badania Electric Generating Authority of Thailand (EGAT) prowadzonego przez Aekplakrona et al. w dużej kohorcie tajskiej (29). W badaniu tym wyliczono wskaźniki ryzyka w grupie 2677 osób (29). Zidentyfikowano silne czynniki ryzyka przyspieszonego rozwoju T2DM w populacji tajskiej, do których należał starszy wiek, wysokie BMI, duży obwód talii, nadciśnienie, rozpoznana cukrzyca u rodziców lub rodzeństwa. Czynniki te modyfikowały wyniki również w naszym badaniu (patrz parametry zdrowotne chorych na początku badania w tabeli 1). Większość naszych chorych jest zaawansowana wiekiem, z wysokim BMI (zgodnie ze standardami Azjatyckimi), z dużym obwodem talii, część z nadciśnieniem i wywiadem cukrzycy u rodziców lub rodzeństwa.

Na podstawie analizy danych według założeń badania EGAT stwierdziliśmy, że osoby ze stanem przedcukrzycowym w naszym badaniu cechowały się wyższym wskaźnikiem ryzyka (Tabele dodatkowe 4-6). Szacowana zgodnie z wyliczeniami EGAT ogólna zapadalność (znormalizowana do 12 miesięcy

obserwacji) pacjentów w naszym badaniu mogła wynieść 21,8% (w ciągu 12 miesięcy 21,8% chorych z zespołem metabolicznym mogło rozwinąć T2DM). W naszej populacji cukrzyca wystąpiła u 16,4% chorych (nie więcej niż w szacowanym zakresie).

Uważamy, że wysoki wskaźnik konwersji do cukrzycy w opisywanym badaniu wynika z charakterystyki tajskiej populacji z zespołem metabolicznym.

W kilku badaniach wykazano, że tradycyjne chińskie zioła oraz suplementy dietetyczne mają działanie hamujące rozwój cukrzycy (6, 30-32). Obiecujących wyników tych badań nie można bezpośrednio interpretować, najczęściej z powodu nieodpowiedniego projektu badania, jak brak randomizacji (30-32), mała próba (30-32), brak informacji dotyczących bezpieczeństwa (30-32). Nasze badanie zostało zaprojektowane w celu uniknięcia problemów swoich poprzedników. Wykazano, że ekstrakt z kurkuminy może skutecznie zapobiegać cukrzycy typu 2 w populacji ze stanem przedcukrzycowym. Mimo bardzo pomyślnych wyników, konieczne jest prowadzenie dłuższego badania w celu oceny, czy leczenie kurkumina pacjenci ze stanem przedcukrzycowym zachorują na T2DM.

Stwierdziliśmy, że 9 miesięczna terapia kurkumina była raczej bezpieczna. Nie obserwowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kurkuminy w porównaniu z placebo. Pomimo niewielkiej utraty masy ciała oraz redukcji obwodu talii wszyscy chorzy leczeni kurkumina pozostawali zdrowi.

Uważamy, że ekstrakt z kurkuminy z uwagi na uzyskiwane korzyści stosowania i profil bezpieczeństwa, można stosować w profilaktyce cukrzycy populacji przedcukrzycowej.

Podziękowania – Badanie zostało przeprowadzone dzięki grantowi Tajskiej Fundacji Medycyny Tradycyjnej, Wydziału Rozwoju Tajskiej Medycyny Tradycyjnej i Alternatywnej i Ministerstwa Zdrowia i S.C. Nie notowano potencjalnego konfliktu interesów związanego z niniejszą pracą. Projekt badania, skrining i eksplorację wszystkich rekrutowanych chorych, wraz z gromadzeniem danych i analizą wyników przeprowadził S.C. Analizę danych i wyliczenia statystyczne przeprowadził S.R. Rady dotyczące badania uzyskaliśmy od R.L. i C.P. Badanie zaprojektował S.R. i zweryfikował manuskrypt. Mentorem pracy jest S.R, dlatego posiada pełny dostęp do wszystkich danych i jest odpowiedzialny za ich integralność i dokładność analiz. Autorzy dziękują Tajskiej Rządowej Organizacji Farmaceutycznej za darowiznę wyciągu z kurkuminy i placebo. Dziękujemy również wszystkim badanym za udział w projekcie, pracownikom medycznym HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center Uniwersytetu w Srinakharinwirot, Nakornnayok, Tajlandia.

Literatura

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053
2. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917–932
3. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
4. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88–136

5. Hanley AJ, Zinman B, Sheridan P, Yusuf S, Gerstein HC; Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) Investigators. Effect of Rosiglitazone and Ramipril on beta-cell function in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: the DREAM trial. *Diabetes Care* 2010;33: 608–613
6. Kochhar KP. Dietary spices in health and diseases (II). *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52:327–354
7. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* 2010;30:173–199
8. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology* 2008;149:3549–3558
9. Shao W, Yu Z, Chiang Y, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS ONE* 2012;7:e28784
10. Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull* 2005;28:937–939
11. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2005;53:959–963
12. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNFalpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:241–249
13. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the Anti-inflammatory Effect of Curcumin: PPAR-gamma Activation. *PPAR Res* 2007;2007:89369
14. Kanitkar M, Gokhale K, Galande S, Bhonde RR. Novel role of curcumin in the prevention of cytokine-induced islet death in vitro and diabetogenesis in vivo. *Br J Pharmacol* 2008;155:702–713
15. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:995–1004
16. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism* 2008;57:1576–1583
17. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl. 1):S4–S10
18. Report of the 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* 1997;20: 1183–1197
19. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334
20. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003;9:161–168
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419
23. Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Ludvik B, Prager R, Thomaseth K. Basal and dynamic proinsulin-insulin relationship to assess beta-cell function during OGTT in metabolic disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: E155–E162
24. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–2410
25. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205
26. Dupont WD, Plummer WD Jr. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials* 1998; 19:589–601
27. Yokoyama H, Emoto M, Mori K, et al. Plasma adiponectin level is associated with insulin-stimulated nonoxidative glucose disposal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:290–294
28. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2009;302:179–188
29. Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006;29:1872–1877
30. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595: 471–480
31. Collins M, McFarlane JR. An exploratory study into the effectiveness of a combination of traditional Chinese herbs in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:945–946
32. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1277–1294