

Stan przedcukrzycowy a możliwości farmakoterapii

Treatment of prediabetes

lek. Piotr Sobieraj¹, lek. Marta Kowalczyk¹, dr n. med. Krzysztof Dęmba²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

WSTĘP

Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) są określane wspólnym mianem stanu przedcukrzycowego. Stanowią pośredni etap pomiędzy początkiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej a rozpoznaniem cukrzycy. Mimo nieznacznie różniących się między sobą definicji opracowanych przez towarzystwa naukowe i organizacje (*American Diabetes Association* – ADA, *World Health Organization* – WHO i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – PTD) lekarze są zgodni, że rozpoznanie IFG i IGT wiąże się z istotnymi implikacjami klinicznymi – nie tylko związanymi z rozwojem cukrzycy. Według danych zgromadzonych w badaniu NATPOL 2011 częstość występowania nieprawidłowej glikemii na czczo w Polsce wynosi 15,6% i jest ponad dwukrotnie wyższa niż częstość cukrzycy (6,7%) [1]. Zgodnie z raportem *International Diabetes Federation* częstość IGT wśród Polaków wynosi 7,5% [2].

Optymalne postępowanie terapeutyczne w stanach przedcukrzycowych może spowolnić epidemię cukrzycy. W tabeli 1 przedstawiono kryteria rozpoznania stanów przedcukrzycowych według ADA, PTD oraz WHO [3–5]. Dodatkowo ADA jako stan przedcukrzycowy, związa-

ny z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, uznaje wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w zakresie 5,7–6,4%. W Polsce stosowanie HbA1c nie jest zalecane jako kryterium rozpoznania cukrzycy ani stanu przedcukrzycowego ze względu na zróżnicowanie standardów laboratoryjnych.

Tabela 1. Definicje stanów przedcukrzycowych.

Rozpoznanie	Według ADA i PTD	Według WHO
Nieprawidłowa glikemia na czczo	stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej 100–125 mg/dl	stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej 110–125 mg/dl
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	<ul style="list-style-type: none"> stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej mniejsze niż 126 mg/dl stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w 120. minucie testu obciążenia glukozą 140–199 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej mniejsze niż 126 mg/dl stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w 120. minucie testu obciążenia glukozą 140–199 mg/dl

BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Pomiar stężenia glukozy na czczo oraz test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) sto-

suje się w ramach diagnostyki cukrzycy, jednak nieprawidłowe wyniki tych badań, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w tabeli 1, umożliwiają również rozpoznanie mniej nasilonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej: nieprawidłowej glikemii na czczo oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy.

Ocena glikemii na czczo to pomiar stężenia glukozy wykonany w warunkach laboratoryjnych u osoby pozostającej na czczo przez 8–14 h. Natomiast test doustnego obciążenia glukozą polega na dwukrotnym oznaczeniu stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej. Rozpoczyna go pobranie krwi na czczo, następnie pacjent wypija 75 g glukozy rozpuszczonej w 250–300 ml wody w ciągu 3–5 min. W 120. minucie od rozpoczęcia testu po raz drugi pobierana jest krew w celu określenia glikemii. Do czasu drugiego pobrania krwi chory pozostaje w spoczynku. Oba oznaczenia stężenia glukozy wykonuje się w warunkach laboratoryjnych. Test przeprowadzany jest w godzinach porannych, na czczo, u osoby wypoczętej, po przespanej nocy [4]. Ponieważ rozpoznanie stanu przedcukrzycowego wiąże się z poważnymi decyzjami klinicznymi, zwłaszcza u chorych z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy oraz sercowo-naczyniowym, lekarz zlecający badania przesiewowe w kierunku zaburzeń węglowodanowych powinien poinformować chorego o zasadach i celu wykonywania tych badań.

Podczas interpretacji wyników oznaczenia stężenia glukozy na czczo należy pamiętać, że może je zakłócać szereg czynników, takich jak: ciężkie stany zapalne (np. zapalenie płuc), ostre stany chorobowe, znaczna leukocytoza czy nieprzestrzeżenie zaleceń co do pozostania na czczo. Ponadto stężenie glukozy na czczo zmienia się w ciągu dnia i w godzinach popołudniowych jest niższe niż rano. Na wyniki laboratoryjne wpływa także szereg leków, np. glikokortykosteroidy. Nierzadko obserwowane zaburzenia gospodarki węglowodanowej są elementem obrazu chorób endokrynologicznych – takich jak np. nadczynność tarczycy czy choroby nadnerczy. Z tego powodu każdy wynik dotyczący zaburzeń gospodarki węglowodanowej powinien być weryfikowany w kontekście warunków klinicznych. Często konieczne jest powtórzenie badań (np. po ustąpieniu czynników zakłócających) w celu uzyskania jednoznacznego wyniku lub też leczenie choroby podstawowej, której obrazem są zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Wskazaniami do wykonania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy są: obciążający wywiad (np. cukrzyca u rodziców, rodzeństwa, niedostateczna ilość wysiłku fizycznego, przebyta cukrzyca ciążowa), cechy kliniczne sugerujące insulinoporność (np. otyłość, nadwaga), przynależność do grupy etnicznej związanej ze zwiększoną zapadalnością na cukrzycę, stan przedcukrzycowy rozpoznany w przeszłości, podejrzenie cukrzycy, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zespół policystycznych jajników i obecność chorób sercowo-naczyniowych.

Badania te należy wykonywać raz na 3 lata u każdej osoby powyżej 45. r.ż. OGTT powinno zostać wykonane w przypadku nieprawidłowej glikemii na czczo, a także przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl, o ile istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy. Większość chorych z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy nie zgłasza dolegliwości, dlatego badania przesiewowe w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej mają tak duże znaczenie.

W celu określenia populacji osób, które są obciążone zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, można się wspomóc zastosowaniem służącej temu skali, np. FINDRISC. Ocenia ona ryzyko rozwinięcia cukrzycy w ciągu 10 lat. Jest to skala ankietowa, uwzględniająca takie parametry, jak: wiek, BMI, obwód talii, aktywność fizyczna, spożycie owoców i warzyw, wywiad dotyczący leczenia hipotensyjnego, rozpoznania stanu cukrzycowego i cukrzycy w rodzinie. Wynik określający ryzyko rozwoju cukrzycy przedstawiany jest w przystępnej i łatwej do interpretacji formie. W badaniu Mastalerz-Migas i wsp., w którym oceniano ryzyko cukrzycy według skali FINDRISC na grupie prawie 28 000 dorosłych Polaków z nadciśnieniem tętniczym, aż 29,6% osób zostało zakwalifikowanych do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy [6].

KONSEKWENCJE METABOLICZNE U CHORYCH Z IFG I IGT

IFG oraz IGT wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Jest to popularna opinia i pochodzi wprost z definicji stanu przedcukrzycowego *per se*. Wedle szacunków rozpoznanie IGT wiąże się z 5–10-procentowym rocznym ryzykiem rozwoju cukrzycy [7]. Ryzyko to jest porównywalne u chorych z IFG i u osób z IGT [8].

W praktyce często pacjenci nie zdają sobie sprawy z zagrożenia, jakie stanowi stan przedcukrzycowy. Takie podejście jest odbiciem stanowiska lekarzy, którzy nierzadko uważają, że jeśli cukrzyca nie została rozpoznana, to ich interwencja nie jest konieczna.

Niestety rzeczywistość jest całkiem inna. Argumentem przemawiającym za podjęciem agresywnej interwencji związanej ze stanem przedcukrzycowym są wyniki badań, w których stwierdza się obecność powikłań narządowych u chorych ze stanem przedcukrzycowym, jeszcze zanim zostanie rozpoznana cukrzyca. W ramieniu badania *Diabetes Prevention Program* u 9,9% osób z IFG oraz IGT stwierdzono cechy retinopatii cukrzycowej [9]. Wśród osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 ten odsetek był tylko nieznacznie większy (15,5%). Ta różnica między grupami chorych (z cukrzycą vs ze stanem przedcukrzycowym) jest na tyle niewielka, że nie stanowi różnicy w ujęciu jakościowym.

W innym badaniu podkreśla się, że aktualne kryteria rozpoznania cukrzycy pozwalają na rozpoznanie choroby, jednak zmiany o charakterze retinopatii obecne są dużo wcześniej [10]. Kolejne powikłanie cukrzycy, jakim jest polineuropatia, także występuje wśród chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Cierpi na nią 28% pacjentów z cukrzycą, zaś wśród chorych z IGT i IFG jej częstość jest podobna i wynosi odpowiednio 13% i 11,3% [11]. Wartości przedstawione w tabeli 1 są wyrazem konsensusu umożliwiającego rozpoznanie i nazwanie patologicznych stanów dotyczących metabolizmu węglowodanów; nie są poparte danymi klinicznymi, lecz ustaleniami ekspertów.

U pacjentów, u których IFG współlistnieje z IGT, ryzyko cukrzycy jest wyższe niż w przypadku występowania tych stanów pojedynczo. W niektórych badaniach wykazano, że wyższa glikemia w doustnym teście obciążenia glukozą ma związek z wyższym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [8].

Stan przedcukrzycowy wiąże się nie tylko ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy czy powikłań cukrzycowych. W badaniu DECODE, przeprowadzonym na populacji Europejczyków, opisano zwiększoną śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych wśród chorych z cukrzycą oraz IGT [12].

Badania naukowe dotyczące wpływu interwencji farmakologicznych w stanie przedcukrzycowym opierają się głównie na obserwacjach dotyczących zapadalności na cukrzycę oraz wskaźników stopnia insulinooporności lub glikemii na czczo. Brakuje odpowiednich badań na temat stosowania leków w IFG i IGT, zorientowanych na ocenę występowania powikłań cukrzycowych, takich jak: nefropatia, retinopatia czy polineuropatia.

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Leczenie niefarmakologiczne chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz nieprawidłową glikemią na czczo to podstawowy i niezbędny element postępowania terapeutycznego u tych pacjentów. Jest podobne do analogicznego postępowania w cukrzycy i obejmuje redukcję masy ciała, stosowanie odpowiedniej diety, zwiększenie ilości systematycznego wysiłku fizycznego oraz zwalczanie nikotynizmu. Dodatkowo konieczne jest optymalne leczenie dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego. Skuteczność terapii niefarmakologicznej w stanie przedcukrzycowym została potwierdzona w licznych badaniach.

W ramach *Finnish Diabetes Prevention* oraz *European Diabetes Prevention Study* wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy odpowiednio o 58% i o 55% wśród otyłych z IGT stosujących odpowiednią dietę oraz wysiłek fizyczny w odniesieniu do grupy kontrolnej [13, 14]. Innym badaniem oceniającym wpływ leczenia niefarmakologicznego IGT było przeprowadzone w Danii badanie SLIM [15]. W jego ramach porównywano grupę stosującą dietę i aktywność fizyczną oraz grupę bez takich modyfikacji stylu życia. W trakcie średnio 3-letniej obserwacji stwierdzono podobny efekt jak w przypadku poprzednich badań – prawie 60-procentową redukcję częstości występowania cukrzycy. W każdym z przedstawionych badań autorzy podkreślają, że kluczową rolę w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy odgrywa redukcja masy ciała.

Ciekawym badaniem jest wykonana w ramach *Diabetes Prevention Study* analiza dotycząca porównania wpływu leczenia behawioralnego (intensywna kontrola diety oraz zwiększona aktywność fizyczna) z interwencją farmakologiczną [16]. W tym badaniu, na grupie ponad 3000 uczestników, potwierdzono skuteczność odpowiedniej, kontrolowanej diety i wysiłku fizycznego w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy (redukcja ryzyka cukrzycy o 58%

w stosunku do grupy placebo + zalecenia). W przypadku stosowania metforminy udowodniono redukcję ryzyka cukrzycy o 31% w stosunku do grupy placebo.

MOŻLIWOŚCI FARMAKOTERAPII CHORYCH ZE STANEM PRZEDCUKRZYCOWYM

Metformina

Podstawowym lekiem znajdującym zastosowanie zarówno w stanie przedcukrzycowym, jak i w cukrzycy typu 2 jest metformina. Dowodów na korzyści ze stosowania tego leku u chorych ze stanem przedcukrzycowym dostarcza przedstawione wcześniej badanie *Diabetes Prevention Program* [16]. Zaprojektowano je specjalnie w celu oceny skuteczności zmiany stylu życia i podawania metforminy w zapobieganiu cukrzycy typu 2. Do badania włączono 3234 uczestników; analizie poddawano dane dotyczące chorych z 3 grup: interwencji nefarmakologicznej, metforminy w dawce 850 mg 2 razy na dobę i placebo. Autorzy wykazali, że stosowanie metforminy zmniejsza o 31% ryzyko wystąpienia cukrzycy. Co ważne, interwencja związana ze zmianą stylu życia (kontrolowana dieta oraz aktywność fizyczna w celu uzyskania 7-procentowego spadku masy ciała) okazała się bardziej skuteczna niż leczenie farmakologiczne. W analizie podgrup tego badania wykazano, że korzyści ze stosowania metforminy są zróżnicowane – największe odnoszą osoby poniżej 60. r.ż., otyli z BMI wyższym niż 35 kg/m² oraz kobiety, u których w ciąży występowała cukrzyca.

W retrospektywnej analizie danych z *Diabetes Prevention Program* potwierdzono te obserwacje i dodatkowo wykazano, że skuteczność metforminy zależała od wyjściowego ryzyka cukrzycy. Największe korzyści ze stosowania leku odnieśli chorzy z najwyższym ryzykiem rozwoju cukrzycy – redukcja ryzyka wynosiła w tej grupie ponad 60%. W badaniu opracowano także model oceny ryzyka rozwoju cukrzycy. Na jego podstawie wydaje się, że metforminę jako lek zapobiegający cukrzycy należy wybrać u otyłych, w szczególności z otyłością brzusznią, z wywiadem hiperglikemii i/lub hipertriglicerydemii [17].

Wśród osób, u których w trakcie stosowania metforminy w ramach *Diabetes Prevention Study* nie rozwinęła się cukrzyca, oceniano występowanie tej choroby po zakończeniu badania. Do 2 tygodni po odstawieniu leku cukrzycę rozpoznano na podstawie OGTT u 1/4 z tych

chorych. Prawdopodobnie korzystny efekt obserwowany w wyjściowym badaniu wynikał częściowo z farmakologicznego mechanizmu działania leku, a skuteczność metforminy w redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy była niższa niż opisywana wcześniej i wynosiła 25% [18].

W trakcie 10-letniej obserwacji uczestników *Diabetes Prevention Program* potwierdzono skuteczność długoterminowego stosowania metforminy w prewencji cukrzycy. Wykazano 18-procentową redukcję ryzyka w stosunku do grupy otrzymującej placebo [19]. W metaanalizie 31 randomizowanych badań, w których stosowano metforminę, opublikowanych w ciągu 50 lat (1966–2006), oceniono, że przyjmowanie tego leku wiąże się z 40-procentową redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy [20]. Za korzystnym działaniem metforminy w stanie przedcukrzycowym stoją najprawdopodobniej zmniejszenie produkcji glukozy przez wątrobę oraz redukcja masy ciała [16].

Akarboza

Akarboza, inhibitor α -glukozydazy, jest lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy oraz stanów przedcukrzycowych. W jednym z badań, na próbie ponad 1400 uczestników, porównywano akarbozę z placebo [21]. Stwierdzono redukcję ryzyka cukrzycy o 25% w trakcie nieco ponad 3-letniej obserwacji w grupie akarbozy. Niestety, co piąty chory spośród stosujących akarbozę zrezygnował z przyjmowania leku ze względu na działania niepożądane. Głównym działaniem niepożądanym, które zniechęca do stosowania tego leku, są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w postaci bólu brzucha oraz biegunki. W komentarzach do wyników badania podnoszona jest kwestia, podobnie jak w przypadku metforminy, nie tyle prewencji cukrzycy, ile raczej maskowania jej obecności na skutek stosowania akarbozy [22, 23]. Taką tezę potwierdza ta część badania, w której po zakończeniu podawania akarbozy stosowano przez 3 miesiące placebo – cukrzycę częściej rozpoznawano w grupie chorych otrzymujących poprzednio akarbozę niż wyjściowo przyjmujących placebo.

Niemniej jednak wydaje się, że nawet jeśli akarboza w części przypadków jedynie maskuje cukrzycę lub opóźnia jej rozpoznanie, to jej działanie w takich przypadkach, już jako leku przeciwcukrzycowego, jest korzystne dla pacjenta. Ponadto w trakcie badania odnotowano, że podawanie akarbozy wiąże się z powrotem normoglikemii

u pacjentów z IGT. W trakcie badania obserwowano także redukcję masy ciała; w grupie akarbozy o 0,5 kg wobec wzrostu o 0,3 kg w grupie placebo. Dla porównania – w badaniu *Diabetes Prevention Program* stosowanie metforminy wiązało się z redukcją masy ciała o 2,1 kg, a intensywna interwencja niefarmakologiczna o 5,6 kg.

Pioglitazon

Do glitazonów o udowodnionym działaniu w prewencji cukrzycy należy pioglitazon. W badaniu przeprowadzonym na grupie 602 uczestników z IGT oraz co najmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy porównywano pioglitazon z placebo. Wykazano redukcję częstości występowania cukrzycy o ponad 70% wśród osób stosujących pioglitazon; HR wynosiło 0,28 (0,16–0,49; $p < 0,001$) [24]. Ponadto wśród uczestników stosujących ten lek wykazano częstszą konwersję do stanu normoglikemii (48% vs 28%; $p < 0,001$).

Podobnie korzystny efekt – dotyczący stężenia glukozy na czczo, glikemii w teście obciążenia glukozą lub HbA1c – obserwowano też w innym badaniu wśród chorych przyjmujących pioglitazon. Stosowanie leku wiązało się również z obniżeniem ciśnienia rozkurczowego, ze zmniejszeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, wzrostem stężenia cholesterolu HDL; obserwowano także większy wzrost insulinowrażliwości niż w grupie placebo (oceniany na podstawie indeksu Matsudy). Niestety, wśród osób stosujących pioglitazon w trakcie ponad 2-letniej obserwacji stwierdzono większy wzrost masy ciała (3,9 kg) niż w grupie placebo (0,8 kg). Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Stosowanie pioglitazonu wiązało się także z częstszym występowaniem obrzęków (12,9% vs 6,4%; $p = 0,007$). Niezależnie od wieku, BMI i płci uczestników pioglitazon okazał się podobnie skuteczny w zapobieganiu cukrzycy [24, 25].

Wydaje się, że stosowanie pioglitazonu powinno być bardziej efektywne u chorych z IGT, ze względu na dominującą komponentę insulinooporności. Dowodów na takie działanie pioglitazonu dostarcza duże badanie (3876 uczestników), w którym oceniano wpływ na indeks HOMA-IR u osób z insulinoopornością po udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA, *transient ischemic attack*). Wykazano 25-procentową redukcję wartości HOMA-IR u osób przyjmujących pioglitazon. W tym samym badaniu stwierdzono zmniejszenie ryzyka udaru i zawału mięśnia sercowego w związku ze stoso-

waniem pioglitazonu. Przyjmowanie tego leku wiązało się z dwukrotnie mniejszym ryzykiem rozwoju cukrzycy niż w grupie placebo. Podczas badania wśród osób przyjmujących pioglitazon zaobserwowano niższe skurczowe ciśnienie tętnicze, mniejszą glikemii na czczo oraz niższe stężenie triglicerydów na czczo niż wśród osób przyjmujących placebo. Niestety, stosowanie leku wiązało się ze wzrostem masy ciała o 4,5 kg w stosunku do grupy placebo oraz ze zwiększoną częstością obrzęków i złamań kości wymagających leczenia zabiegowego lub hospitalizacji [26].

Insulina glargine

W niektórych badaniach oceniano skuteczność stosowania insuliny glargine u osób z IFG lub IGT. Przewidywany mechanizm działania miał polegać na zwiększeniu insulinowrażliwości oraz wydzielania insuliny endogennej wtórnie do uzyskanej normoglikemii. W próbie na ponad 12 500 uczestników oceniano wpływ podawania glarginy przez 6 lat obserwacji. Mimo że w grupie osób stosujących insulinę stwierdzono o 20% niższe ryzyko rozwoju cukrzycy, to ze względu na niekorzystne efekty w postaci wzrostu masy ciała oraz zwiększonej częstości hipoglikemii w grupie glarginy, podawanie insuliny nie jest zalecane u chorych ze stanem przedcukrzycowym [27].

Orlistat

Działanie orlistatu polega na upośledzeniu wchłaniania lipidów z jelita. W jednym z badań, w którym oceniano skuteczność tego leku, zaobserwowano zmniejszenie częstości cukrzycy u otyłych z IGT. Wykazano, że stosowanie orlistatu wraz z leczeniem niefarmakologicznym wiązało się z 45-procentową redukcją częstości występowania cukrzycy w stosunku do podawania placebo wraz z leczeniem niefarmakologicznym. Stosowanie leku wiązało się z większą redukcją masy ciała niż placebo (5,7 kg vs 3; $p = 0,01$). Niestety, u 91% osób przyjmujących orlistat stwierdzono występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Głównie z tego powodu dwukrotnie więcej osób stosujących ten lek niż w grupie placebo zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu [28].

WSKAZANIA REJESTRACYJNE A LECZENIE STANÓW PRZEDCUKRZYCOWYCH W POLSCE

Jedynie niektóre preparaty metforminy są zarejestrowane do stosowania w stanie przedcukrzycowym w Polsce. Żaden z dostępnych w naszym kraju preparatów akarbozy,

pioglitazonu ani orlistatu nie ma rejestracji do stosowania w stanie przedcukrzycowym mimo ewidentnych danych świadczących o ich skuteczności w prewencji cukrzycy. Argumentem za stosowaniem innych leków niż metformina w farmakoterapii stanu przedcukrzycowego, mimo braku rejestracji akarbozy i pioglitazonu w tym wskazaniu (tzw. *off-label*), byłoby poparcie takiego postępowania przez uznane towarzystwa naukowe.

Niestety, *American Diabetes Association*, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ani *European Society of Cardiology* nie legitymują stosowania tych leków, pozostawiając w podstawowym armamentarium jedynie metforminę [4, 7, 29]. Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Care Excellence* dotyczącymi prewencji cukrzycy u osób z grupy wysokiego ryzyka dopuszczalne jest stosowanie metforminy oraz orlistatu [30]. Metformina może być stosowana u osób, które nie odniosły korzyści (ocenionych na podstawie glikemii na czczo lub HbA1c) z uczestnictwa w intensywnym programie modyfikacji stylu życia albo nie mogą uczestniczyć w tym programie ze względu na niesprawność lub z powodów zdrowotnych, a są zagrożone zachorowaniem na cukrzycę. Stosowanie orlistatu jest dopuszczalne na podobnych zasadach, z zastrzeżeniem, że może on być przepisywany osobom z BMI wynoszącym co najmniej 28 kg/m² [2, 30].

W konsensusie *International Diabetes Federation*, dotyczącym prewencji cukrzycy typu 2, w przypadku braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego dopuszczono stosowanie metforminy (w szczególności u osób poniżej 60. r.ż., z BMI przekraczającym 30 kg/m² i ze stężeniem glukozy na czczo wyższym niż 110 mg/dl) lub akarbozy (jeśli jest dobrze tolerowana) [31]. Należy zaznaczyć, że stosowanie innych niż metformina leków w prewencji cukrzycy wiąże się z wysokimi kosztami terapii oraz z możliwością wystąpienia licznych działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Farmakoterapia w stanie przedcukrzycowym jest jedynie dopełnieniem leczenia nefarmakologicznego i powinna być stosowana jako leczenie drugiego rzutu. Trudności związane ze zmianą trybu życia, w szczególności dotyczące zmiany patologicznych nawyków żywieniowych oraz aktywności fizycznej wobec odległych czasowo efektów leczenia stanowią istotną przeszkodę dla chorych i mogą być przyczyną zniechęcenia. Chociażby

z tego powodu nie powinniśmy się wzbraniać przed farmakoterapią i niepotrzebnie jej opóźniać.

Warto podkreślić, że w wielu przypadkach leczenie nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy jest niecelowe. Przykładem może być rozpoczęcie farmakoterapii u chorych ze stanem przedcukrzycowym w podeszłym wieku. Co prawda seniorzy są obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy ze względu chociażby na wiek oraz mniejszą aktywność fizyczną. Należy jednak pamiętać, że prawdopodobnie nie odniosą korzyści z farmakoterapii, a nawet może ona mieć negatywne konsekwencje w postaci powikłań, interakcji lekowych, utrudnień schematu lekowego oraz zbędnej polipragmazji. W podejmowaniu decyzji o włączeniu farmakoterapii ważna jest także ocena szans na powodzenie leczenia nefarmakologicznego oraz motywacji pacjenta.

Spośród leków dostępnych w Polsce jedynie 4 mają potwierdzoną skuteczność w stanie przedcukrzycowym. Metformina to lek tani, bezpieczny, z udowodnioną skutecznością w zapobieganiu cukrzycy. Jednocześnie jest lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2, dzięki czemu dominuje w algorytmie farmakoterapii cukrzycy. Dodatkowym korzystnym efektem stosowania metforminy jest spadek masy ciała. Rozwojowi cukrzycy u osób z IFG i IGT zapobiega także akarboza, od wielu lat dostępna jako lek przeciwcukrzycowy. Niestety, jej stosowanie wiąże się z działaniami niepożądanymi z układu pokarmowego, które sprawiają, że chorzy nierzadko rezygnują z leczenia. Akarboza ma umiarkowany wpływ na masę ciała, zatem jej działanie pozbawione jest podstawowej komponenty w prewencji cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym. Z kolei pioglitazon w badaniach klinicznych wykazał się bardzo korzystnym efektem w redukcji ryzyka cukrzycy. Niestety, jego stosowanie nie jest bezpieczne ze względu na potwierdzone dane na temat zwiększania ryzyka niewydolności serca, obrzęków i złamań kości. Ponadto przyjmowanie pioglitazonu wiąże się z istotnym wzrostem masy ciała. Potencjalne zastosowanie orlistatu jest ograniczone częstymi działaniami niepożądanymi z układu pokarmowego.

Wobec wyżej przedstawionych danych, sytuacji prawnej związanej ze wskazaniami rejestracyjnymi leków w Polsce oraz stanowisk towarzystw naukowych, w praktyce internistycznej – zarówno szpitalnej, jak i ambulatoryj-

nej – lekiem pierwszego wyboru w farmakoterapii stanu przedcukrzycowego pozostaje metformina. Stosowanie innych leków przeciwcukrzycowych powinno być ograniczone do warunków klinicznych. Szczególne korzyści ze stosowania metforminy uzyskują osoby poniżej 60. r.ż., otyłe ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) i kobiety z wywiadem cukrzycy w ciąży. Leczenie farmakologiczne stanu przedcukrzycowego powinno też być pośrednio stratyfikowane ze względu na stopień zaburzeń węglowodanowych (czyli np. u chorych z wynikiem testu doustnego obciążenia glukozy zbliżonego do progu rozpoznania cukrzycy lub u chorych ze współistniejącymi IFG i IGT).

Wkład autorów/Authors' contributions:
Sobieraj P. – 80%; Kowalczyk M. – 10%; Dębce K. – 10%.
Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Piotr Sobieraj
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: piotrsob@vp.pl

STRESZCZENIE

Nieprawidłowa glikemia na czczo oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy, wspólnie określane jako stan przedcukrzycowy, są związane z istotnym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Przeprowadzone ostatnio badania dotyczące interwencji polegającej na modyfikacji stylu życia (dieta oraz wysiłek fizyczny) udowodniły skuteczność leczenia niefarmakologicznego w zapobieganiu cukrzycy u chorych ze stanem przedcukrzycowym. W artykule przedstawiono kryteria rozpoznania, zasady diagnostyki, epidemiologię zaburzeń węglowodanowych w Polsce oraz dowody naukowe dotyczące skuteczności farmakoterapii u chorych ze stanem przedcukrzycowym.

Słowa kluczowe: nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, stan przedcukrzycowy, farmakoterapia

ABSTRACT

Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, collectively called "prediabetes", confer a high risk of diabetes mellitus. Recent studies have reported that lifestyle interventions (including diet and physical activity) reduce the incidence of diabetes in persons with prediabetes. This article presents diagnostic criteria and principles, epidemiology of carbohydrate metabolism disorders, and scientific evidence behind the effectiveness of pharmacotherapy in prediabetes.

Key words: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, prediabetes, pharmacotherapy

Piśmiennictwo:

1. Rutkowski M., Badosz P., Czupryniak L. et al.: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland – the NATPOL 2011 Study. *Diabet. Med.* 2014; 31(12): 1568-1571.
2. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas – 7th Edition [online: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>].
3. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(supl. 1): S64-S71.
4. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diab. Klin.* 2016; 5(supl. A).
5. World Health Organization (WHO) IC: Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia [online: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/].
6. Mastalerz-Migas A., Pokorna-Kalwak D., Sapilak B.: The use of FINDRISC questionnaire in assessment of risk of the type 2 diabetes development in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2014; 235(2): e279.
7. American Diabetes Association: 4. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(supl. 1): S36-S38.
8. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A., Jayyousi A.: Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2016 Jul 6 [Epub ahead of print].
9. Diabetes Prevention Program Research Group: The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet. Med.* 2007; 24(2): 137-144.
10. Cheng Y.J., Gregg E.W., Geiss L.S. et al.: Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2027-2032.
11. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.: Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 464-469.
12. Decode Study Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26(3): 688-696.
13. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(18): 1343-1350.
14. Penn L., White M., Oldroyd J. et al.: Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009; 9: 342.
15. Roumen C., Corpeleijn E., Feskens E.J. et al.: Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet. Med.* 2008; 25(5): 597-605.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(6): 393-403.
17. Sussman J.B., Kent D.M., Nelson J.P., Hayward R.A.: Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. *BMJ* 2015; 350: h454.
18. Diabetes Prevention Program Research Group: Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 977-980.
19. Perreault L., Pan Q., Mather K.J. et al.: Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; 379(9833): 2243-2251.
20. Salpeter S.R., Buckley N.S., Kahn J.A., Salpeter E.E.: Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 2008; 121(2): 149-157.e2.
21. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al.: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072-2077.
22. Chiasson J.L.: Acarbose for type 2 diabetes prevention. *Lancet* 2002; 360(9344): 1517.
23. Scheen A.J.: Acarbose for type 2 diabetes prevention. *Lancet* 2002; 360(9344): 1516.
24. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1104-1115.
25. Espinoza S., Wang C., Tripathy D. et al.: Pioglitazone is equally effective for diabetes prevention in older versus younger adults with impaired glucose tolerance. *GeroScience* 2016; 38: 485.
26. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al.: Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(14): 1321-1331.
27. Origin Trial Investigators: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(4): 319-328.
28. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L.: XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-161.
29. European Society of Cardiology: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 34(39): 3035-3087.
30. NICE: Type 2 diabetes: prevention in people at high risk [online: www.nice.org.uk/guidance/ph38].
31. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med.* 2007; 24(5): 451-463.