

Nieprawidłowa glikemia na czczo jako cel leczenia cukrzycy

Rene A. Oliveros, MD, Adrienne S. Zion, PhD, Yelena Rosenberg, MD, Carrie Lynn Selvaraj, MD, Robert Chilton, DO

University of Texas Health Science Center, Department of Medicine, Division of Cardiology, San Antonio, Teksas, USA

Impaired Fasting Glucose As a Treatment Target in Diabetes Management
Current Cardiology Reports 2009; 11: 460-467

Tłum. lek. Michał Kuzemczak

W SKRÓCIE

Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG – *impaired fasting glucose*) prowadzi do rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych oraz zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Chociaż uważa się, że IFG poprzedza wystąpienie cukrzycy typu 2, to wśród lekarzy wiedza na temat tego stanu jest niedostateczna. Jasno zdefiniowane kryteria diagnostyczne nieprawidłowej glikemii na czczo oraz badania przesiewowe w jej kierunku ułatwią wcześniejsze zidentyfikowanie osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na cukrzycę i tym samym spowolnią szybki rozwój zmian, który często się obserwuje. Aby przeciwdziałać narastającej pandemii otyłości i cukrzycy, trzeba zrozumieć znaczenie ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT – *impaired glucose tolerance*) u pacjentów z grupy ryzyka.

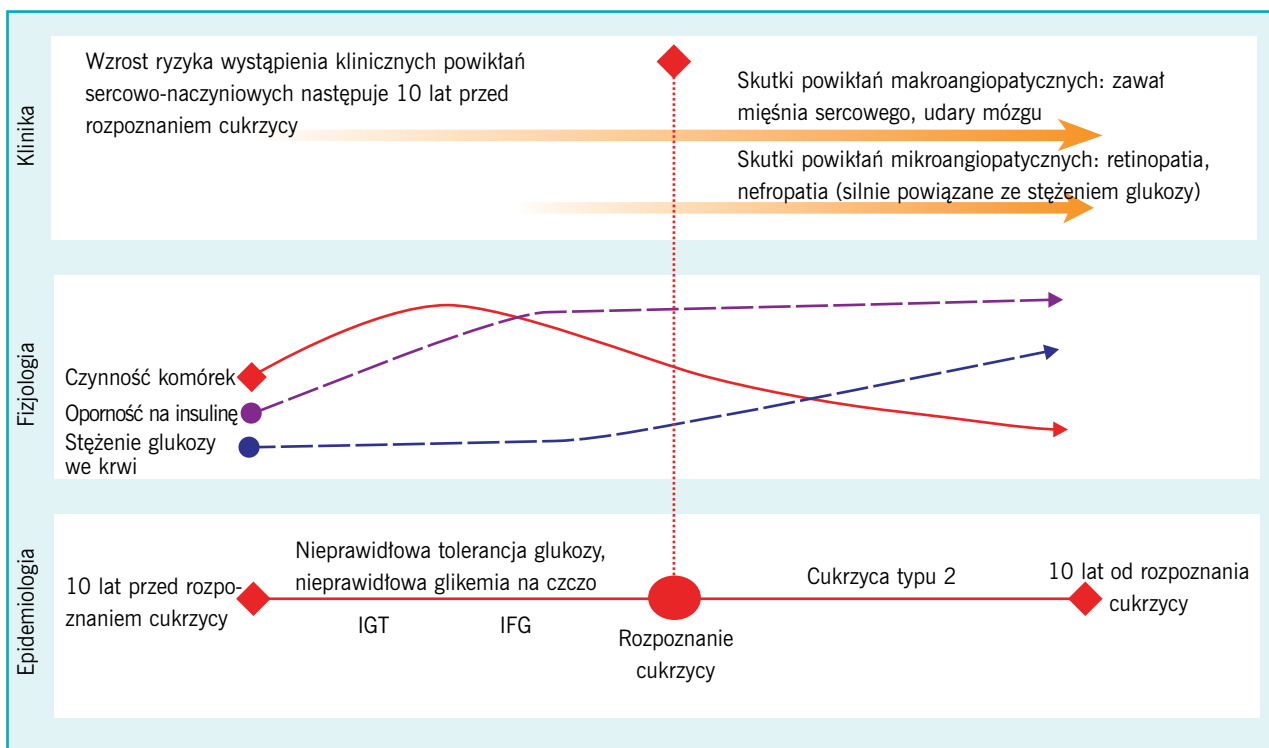
Wstęp

Etiologia cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowa. Obejmuje całą gamę zaburzeń – od rozwijającego się wcześniej stresu oksydacyjnego prowadzącego do dysfunkcji śródbłonna, przez zaburzenia o podłożu genetycznym, po oporność na insulinę – oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy nie są pojęciami nowymi w środowisku diabetologicznym, ale dla lekarzy innych specjalności mogą być mylące i bywają stosowane zamiennie. Nawet dla lekarzy opiekujących się pacjentami ze współistniejącymi cukrzycą i chorobą sercowo-naczyniową definicje tych pojęć są niejasne. W wytycznych ADA (American Diabetes Association) stan przedcukrzycowy definiuje się jako glikemię na czczo (FPG – *fasting plasma glucose*) ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), ale < 126 mg/dl (7,0 mmol/l), lub jako nieprawidłowe stężenie glukozy w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT – *oral glucose tolerance test*) do ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), ale < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (co często określa się jako nieprawidłową tolerancję glukozy).¹ Definicja nieprawidłowej glikemii na czczo według WHO (World Health Organization) nieznacznie się różni, okre-

śla się ją jako stężenie glukozy na czczo ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l), natomiast definicja nieprawidłowej tolerancji glukozy jest zgodna z wytycznymi ADA.²

Glukoza jest jedynym źródłem energii dla mózgu oraz głównym źródłem energii dla niedokrwionego mięśnia sercowego. W procesie fizjologicznym regulacji stężenia glukozy we krwi podstawowe znaczenie ma to, że w okresie popo- siłkowym większość glukozy jest pobierana przez mózg, trzewia i eryocyty.³ Wątrobowa produkcja glukozy jest jej najważniejszym źródłem na czczo. Dwa główne czynniki regulujące glikemię na czczo to glukagon i insulina obecne w osoczu.⁴ Mimo że zarówno nieprawidłowa glikemia na czczo, jak i nieprawidłowa tolerancja glukozy wynikają z insulinooporności, różnią się lokalizacją tego zjawiska. U pacjentów z izolowaną IFG występuje głównie insulinooporność wątrobowa, z zachowaną prawidłową insulinowrażliwością mięśni szkieletowych. Z kolei pacjenci z izolowaną IGT mają prawidłową lub nieznacznie zmniejszoną wrażliwość hepatocytów na insulinę oraz umiarkowaną lub ciężką insulinooporność mięśni szkieletowych. U pacjentów z jednoczesną IFG i IGT stwierdza się insulinooporność zarówno mięśni szkieletowych, jak i wątroby. Z czasem zaburzenie czynności komórek β trzustki postę-



Rycina 1. Przebieg naturalnej choroby sercowo-naczyniowej związanej z zaburzeniami metabolizmu glukozy
 IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo

puje, prowadząc do jawnej cukrzycy. Nie dotyczy to jednak wszystkich pacjentów – dzieje się tak u ok. 70% z nich.^{5,6}

Artykuł zawiera przegląd wiedzy na temat mikro- i makroangiopatii spowodowanych nieprawidłową glikemią na czczo, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów prowadzących do rozwoju powikłań cukrzycy typu 2. Pełniejsza wiedza na temat wczesnego rozpoznawania nieprawidłowej tolerancji glukozy, metod badań przesiewowych i skutków zdrowotnych tego stanu pozwoli klinicystom bardziej wszechstronnie podchodzić do leczenia. Skuteczność takiego postępowania znajduje potwierdzenie w publikowanych danych i wytycznych (ryc. 1).

Występowanie i progresja cukrzycy

Dane na temat częstości występowania stanu przedcukrzycowego się różnią. Według bazy danych NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2005-2006) częstość występowania IFG i IGT w USA wynosi odpowiednio 25,7% i 13,8%, a wśród osób w wieku podeszłym 75% chorowało na cukrzycę lub miało stan przedcukrzycowy.⁷ Największy odsetek chorych zanotowano wśród czarnoskórych osób pochodzenia nieatlantyckiego ($p < 0,0001$) oraz Amerykanów pochodzenia meksykańskiego ($p < 0,0001$). Częstość występowania cukrzycy wśród młodych dorosłych wzrosła z 2,6% w latach 1988-1994 do 7,7% w latach 2005-2006 ($p < 0,0001$). Jednocześnie 40% osób > 20 . r.ż. miało hiperglikemię. Cukrzycę rozpoznawano według różnych kryteriów – stężenia glukozy w 120. minucie po obciążeniu glukozą oraz występowania glikemii na czczo. Badania OGTT i FPG są ukierunkowane na odmienne mechanizmy fizjologiczne.⁸ Test doustnego obciążenia

glukozą charakteryzuje się większą czułością niż badanie glikemii na czczo, jednak do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy i nieprawidłowej glikemii na czczo zaleca się wykonywanie tego drugiego, ponieważ jego wyniki są powtarzalne, łatwiej go wykonać i jest tańszy. Na podstawie pomiaru glikemii na czczo cukrzycę rozpoznano w 91% przypadków (NHANES), niemniej zastosowanie OGTT zwiększało ten odsetek o 2,6%.

Wiele badań dostarczyło danych epidemiologicznych na temat pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo. Częstość jej występowania różniła się ze względu na niejednorodność badanych populacji. Co ważne, badania te przeprowadzono przed 2003 r., kiedy do rozpoznania nieprawidłowej glikemii na czczo stosowano jako kryterium stężenie glukozy równe 110 mg/dl. W analizowanych w artykule ośmiu badaniach średnia częstość występowania IFG wahała się od 0,9% do 9,7% (średnio 4,5%).^{9,10} U większości pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo stwierdzono ciężką insulinooporność wątrobową przy jednocześnie prawidłowej lub nieznacznie zaburzonej wrażliwości na insulinę mięśni szkieletowych.¹¹ Z kolei u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy wykazano insulinooporność w obrębie mięśni z łagodną insulinoopornością wątrobową.^{5,12} W wielu badaniach nad upośledzonym wydzielaniem insuliny u pacjentów z IGT obserwuje się też dysfunkcję komórek β trzustki.¹³ Osei i wsp.¹⁴, Piche i wsp.¹⁵ oraz Vauhkonen i wsp.¹⁶ ocenili sekrecję insuliny metodą kłamry hiperglikemicznej. U pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy zaobserwowali istotne zmniejszenie wydzielania w pierwszej i drugiej fazie sekrecji. Przy dużej insulinooporności mięśni szkieletowych zaburzenie czynności komórek β

wydać się przyspieszać przejście nieprawidłowej tolerancji glukozy w cukrzycę.

Dane z amerykańskiego Centers for Disease Control Diabetes Fact Sheet 2007 (http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf) wskazują, że częstość występowania stanu przedcukrzycowego w 2006 r. u osób >20. r.ż. wynosiła 31,7% u mężczyzn i 19,9% u kobiet.¹⁷ Stan przedcukrzycowy definiowano jako glikemię na czczo od 100 do 126 mg/dl (IFG). Mimo że definicja stanu przedcukrzycowego obejmuje nieprawidłową tolerancję glukozy, w wielu wcześniejszych publikacjach za kryterium nieprawidłowej glikemii na czczo przyjmowano glikemię od 110 do 125 mg/dl.

Thorpe i wsp.¹⁸ opublikowali wyniki NYC HANES (New York City Community-Level Health and Nutrition Examination Survey) z 2004 r. Mieszkańców Nowego Jorku w wieku ≥ 20 lat oceniano na podstawie danych z badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych i innych badań dodatkowych, wywiadu zbieranego przez personel medyczny i ankiety wypełnianej samodzielnie. Częstość występowania upośledzonego metabolizmu glukozy wahała się od 21,2% u osób rasy białej pochodzenia nietatynskiego do 32,4% u Azjatów. Niepokojąco złe wyniki u Azjatów, mimo niższego wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*), były zaskoczeniem i wymagają dokładniejszego spojrzenia na tę populację.

Naturalny przebieg stanu przedcukrzycowego

Trudno ocenić naturalny przebieg stanu przedcukrzycowego. Metody wykorzystywane do jego rozpoznawania różnią się dokładnością i powtarzalnością.¹⁹ W dotychczasowych badaniach stosowano różne kryteria diagnostyczne, dlatego analiza i porównanie poszczególnych danych epidemiologicznych jest trudne. Progresję nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy do cukrzycy obserwuje się w ok. 25% przypadków; u 25% pacjentów dochodzi do normalizacji glikemii,²⁰ podczas gdy u ok. 50% utrzymuje się stan przedcukrzycowy (czyli IFG lub IGT). W niedawno zakończonym badaniu prospektywnym (Mexico City Diabetes Study) Ferrannini i wsp.²¹ przez 7 lat obserwowali 1963 osoby bez cukrzycy w wywiadzie, u których na początku badania wykonano doustny test obciążenia glukozą. Średni wiek w tej populacji wynosił 47 lat. Wyjściowo u 13,7% pacjentów rozpoznano nieprawidłową tolerancję glukozy, a u 13,8% cukrzycę. Po okresie obserwacji cukrzycę typu 2 stwierdzono u 165 pacjentów (1,34%/rok). U 39% badanych glikemia w doustnym teście obciążenia glukozą przekroczyła 140 mg/dl (7,8 mmol/l), a cukrzyca typu 2 rozwinęła się u 27% pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo. Względne ryzyko rozwoju cukrzycy u tych pacjentów zwiększało się 6-7-krotnie wraz ze wzrostem glikemii w 120. minucie OGTT (czyli u osób z IGT), niezależnie od tego, czy glikemia na czczo mieściła się u nich w zakresie 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l) czy 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l). Największe ryzyko rozwoju cukrzycy stwierdzono u pacjentów z glikemią na czczo <100 mg/dl (5,6 mmol/l) i glikemią w 120. minucie OGTT >140 mg/dl (7,8 mmol/l). Dodatkowymi głównymi czynnikami predykcjami rozwoju cukrzycy typu 2 były wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, stężenie proinsuliny, glikemia w 120. minucie OGTT oraz BMI.

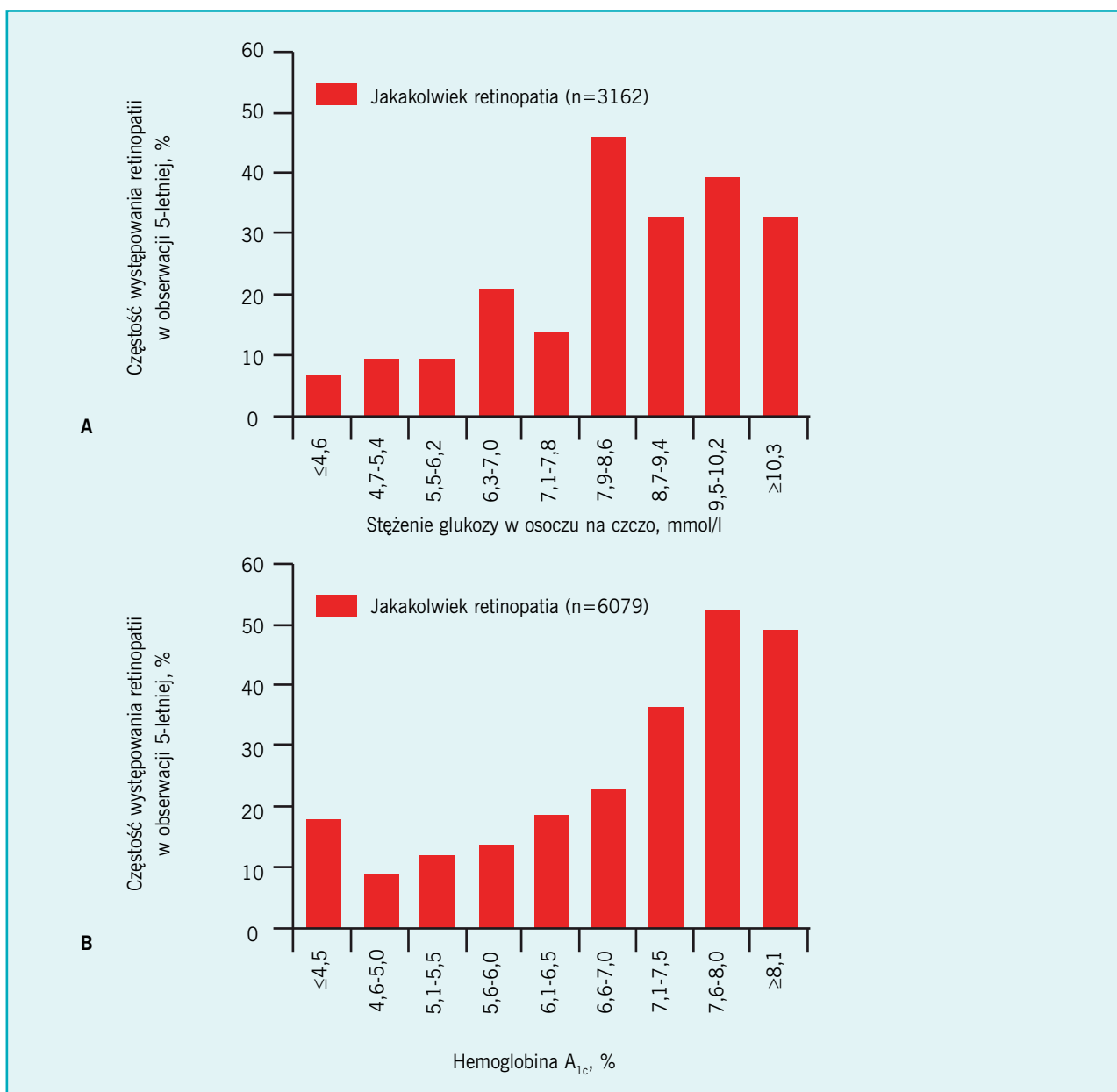
Badania nad oceną ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 prowadził też Abdul-Ghani i wsp.²² Badanie Botnia Study objęło 2442 osoby bez cukrzycy typu 2, u których na początku wykonano doustny test obciążenia glukozą. Obserwacja trwała 7-8 lat. W badaniu wykorzystywano kombinację pomiarów występowania glikemii na czczo z oznaczaniem stężenia glukozy w 60. minucie doustnego testu obciążenia glukozą i bez oznaczenia, co ułatwiło stworzenie modelu pozwalającego przewidzieć rozwój cukrzycy typu 2 ze współistnieniem zespołu metabolicznego (definicja NCEP ATP III [National Cholesterol Education Program Adult Treat Panel III]) i bez niego. Zastosowano punkt odcięcia stężenia glukozy 155 mg/dl w 60. minucie OGTT, brano też pod uwagę współistnienie zespołu metabolicznego lub jego brak. Na tej podstawie zaklasyfikowano pacjentów do grupy niskiego (<2,5%), średniego (5-10%) lub wysokiego (>15%) ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w obserwacji 7-8-letniej. W czasie obserwacji cukrzyca typu 2 rozwinęła się u 5,1% pacjentów (n=124), w tym u 2,4% z prawidłową tolerancją glukozy, u 11,5% z nieprawidłową glikemią na czczo i u 13,5% z nieprawidłową tolerancją glukozy. W badaniu najwiarygodniejszym czynnikiem predykcijnym rozwoju cukrzycy typu 2 było stężenie glukozy w osoczu w 60. minucie doustnego testu obciążenia glukozą. Występowanie zespołu metabolicznego zwiększało ryzyko, niezależnie od tego, do której grupy zakwalifikowano pacjentów. U pacjentów bez zespołu metabolicznego zarówno z nieprawidłową glikemią na czczo, jak i nieprawidłową tolerancją glukozy, ze stężeniem glukozy w 60. minucie OGTT >155 mg/dl ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było bardzo małe (7,2%). Przy współistnieniu zespołu metabolicznego ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 zwiększało się trzykrotnie (20,5% w 7-letniej obserwacji).

Aktualne dane z Mexico City Diabetes Study wskazują, że w 7-letniej obserwacji ryzyko progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy wynosi 30-40%. Są one zgodne z wynikami badania DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication), w którym oceniano stosowanie rozyglitazonu i ramiprylu u 5269 pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo według schematu czynnikowego 2×2 .²³ Po 3 miesiącach w grupie otrzymującej placebo cukrzyca rozwinęła się u ok. 25% pacjentów, u 50% nadal występowała nieprawidłowa glikemia na czczo, a u 20-30% stężenie glukozy wróciło do normy.

Mikroangiopatyczne powikłania nieprawidłowej glikemii

Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym stanowią grupę wysokiego ryzyka przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Łożysko mikronaczyniowe jest jednym z pierwszych chorobowo zmienionych obszarów, co można wykryć za pomocą badania oftalmoskopowego lub stwierdzając mikroalbuminurię.

Złożoność badań nad stanem przedcukrzycowym wynika ze wzrastającego, wcześniejszego występowania zaburzeń metabolicznych w połączeniu z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Czynniki zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze i nieprawidłowe stężenia lipidów) i subkliniczne wskaźniki procesu miażdżycowego (dysfunkcja śródbłonna



Rycina 2. Znaczenie kontroli stężenia glukozy we krwi w zmniejszaniu ryzyka uszkodzenia naczyń siatkówki. A. Blue Mountain Eye Study, B. Multiethnic Study of Atherosclerosis

i zwiększone stężenia markerów procesu zapalnego) sprawiają, że kliniczna ocena ryzyka chorób układu krążenia związanego ze stanem przedcukrzycowym jest trudna, ale może służyć do identyfikacji populacji wysokiego ryzyka.

Zrozumienie mechanizmów naczyniowych, które wpływają na stan przedcukrzycowy, jest kluczowe dla poznania skali ryzyka sercowo-naczyniowego. Od ponad dwóch dekad uważa się, że zapalenie poprzedza proces miażdżycowy. Przeprowadzone niedawno badania wskazują też, że obecność ogólnoustrojowych wskaźników dysfunkcji śródbłonna i markerów procesu zapalenia może poprzedzać rozwój cukrzycy.^{24,25} Balletshofer i wsp.²⁶ przeprowadzili badanie tętnicy ramiennej metodą ultrasonograficzną

wysokiej rozdzielczości. U 53 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i wynikiem OGTT w normie, których bliscy krewni chorowali na cukrzycę typu 2, rozpoznano dysfunkcję śródbłonna. Dysfunkcja ta oraz upośledzony rozkurcz naczyń zależny od tlenu azotu są czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Podłoże tych zaburzeń naczyniowych nie zostało do końca poznane. Według niektórych ekspertów oporność na insulinę i hiperglikemia mogą się wiązać z podwyższonym subklinicznym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zrozumienie podwójnego mechanizmu działania insuliny na naczynia ma kluczowe znaczenie dla poznania złożoności aterogennego wpływu stanu przedcukrzycowego. Ponieważ insulina stymuluje uwalnianie tlenu azo-

tu (substancja powodująca rozkurcz naczyń) i endoteliny-1 (substancja powodująca skurcz naczyń), te funkcjonujące obok siebie szlaki tworzą mechanizm odpowiedzialny za utrzymanie równowagi między regulacją stężenia glukozy i homeostazą hemodynamiczną,²⁷ a zaburzenie tej ostatniej wpływa na ryzyko rozwoju miażdżycy.

Oko a stan przedcukrzycowy (powikłania mikroangiopatyczne)

Stan przedcukrzycowy wpływa na łożysko mikronaczyniowe oka. Do The Blue Mountains Eye Study²⁸ włączono mieszkańców Australii w wieku >49 lat, których poddano wyjściowym badaniom oftalmoskopowym między 1992 a 1994 r., a następnie po 5 i 10 latach. Średnica żył siatkówkowych była w sposób istotny statystycznie skorelowana z nieprawidłową glikemią na czczo (OR, 1,53; 95% CI, 1,11-2,12). Wyniki badania wskazują, że pacjenci ze stanem przedcukrzycowym mają wyższe ryzyko rozwoju retinopatii wyrażającej się poszerzeniem żył siatkówki, co skorelowane jest ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryc. 2).²⁹

Do badania populacyjnego Funagata³⁰ włączono 1961 Japończyków w wieku ≥35 lat. Wyjściowo, w celu oceny małych naczyń siatkówki, wykonano zdjęcia dna oka bez rozszerzenia źrenicy i oceniono z wykorzystaniem metod komputerowych. W badaniu oceniano głównie zmiany mikroangiopatyczne w obrębie siatkówki oraz ich związek z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Stwierdzono, że każdy wzrost średniego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg powodował 20-40% wzrost ryzyka występowania nieprawidłowości w obrębie tętniczek siatkówki i redukcję ich średnicy o 2,8 μm. Retinopatia wiązała się też z podwyższonym BMI, nieprawidłową tolerancją glukozy i nieprawidłową glikemią na czczo. Kawasaki i wsp.³¹ wykazali, że po uwzględnieniu wpływu takich czynników, jak wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu oraz BMI, nieprawidłowa tolerancja glukozy miała statystycznie istotny związek z występowaniem retinopatii (OR, 1,63; 95% CI, 1,07-2,49). W przypadku nieprawidłowej glikemii na czczo nie zanotowano takiej korelacji.

Do badania The AusDiab³² (Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study) włączono 803 pacjentów bez cukrzycy w wieku >25. r.ż. Począwszy od 1999 r., oceniano ich przez 5 lat. U wszystkich pacjentów wykonano doustny test obciążenia glukozą oraz oznaczono glikemię na czczo. Od początku dokonywano fotograficznej oceny rozmiaru naczyń siatkówkowych. W czasie trwania obserwacji cukrzyca rozwinęła się u 18,7% pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, u 13,6% z nieprawidłową glikemią na czczo i u 2,8% z prawidłową tolerancją glukozy. Pacjenci z węższymi tętniczkami siatkówkowymi mieli zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy (OR, 2,2; 95% CI, 1,02-4,80). Korelowało to w sposób statystycznie istotny z wynikami doustnego testu obciążenia glukozą, ale nie z nieprawidłową glikemią na czczo. Do badania MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) włączono 4585 osób z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo, 499 z nieprawidłową glikemią na czczo, 165 z cukrzycą z cechami retinopatii i 727 z cukrzycą bez retinopatii.³³ Zanotowano statystycznie

istotną korelację między nieprawidłowościami w naczyniach siatkówkowych i nieprawidłową glikemią na czczo. Wyniki różniły się w zależności od rasy oraz pochodzenia etnicznego. Osoby pochodzenia hiszpańskiego oraz Chińczycy mieli szersze naczynia żyłne siatkówki w porównaniu z pacjentami rasy białej, u których stwierdzono z kolei szersze tętniczki.

Dalsza analiza wyników badania MESA wykazała statystycznie istotną zależność między średnicą tętniczek/żył siatkówkowych a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.³⁴ Skurczowe ciśnienie tętnicze było silnie skorelowane ze średnicą centralnych naczyń. We wszystkich czterech grupach rasowo-etnicznych średnica tętniczek siatkówkowych była silnie skorelowana ze skurczowym ciśnieniem tętniczym i odwrotnie do niego proporcjonalna (r , -0,21 do -0,28; $p < 0,001$). Średnica żył była słabiej, ale także istotnie skorelowana ze skurczowym ciśnieniem tętniczym. Zaburzenia metaboliczne związane z procesem zapalnym (stężenie białka C-reaktywnego [CRP – *C-reactive protein*]), stężenie fibrynogenu i interleukiny-6 w osoczu były silnie skorelowane z większą średnicą naczyń żylnych, nawet po uwzględnieniu wieku, palenia tytoniu, stężenia lipidów i innych czynników. The Beaver Dam Eye Study³⁵ było analizą przekroju 396 pacjentów, których w 1988 r. poddano wyjściowemu badaniu obejmującemu ocenę naczyń siatkówkowych i badania laboratoryjne krwi. Wykazano podobnie silny związek markerów procesu zapalnego z większą średnicą żył siatkówkowych. W badaniu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) wykazano podobnie istotną korelację między uciskiem żył przez tętniczki w siatkówce a wskaźnikami zapalnymi świadczącymi o dysfunkcji śródbłonna. Ucisk żył w sposób istotny korelował z występowaniem blaszki miażdżycowej w obrębie tętnicy podkolanowej, wyższym BMI, leukocytozą i zwiększonym hematokrytem. Zapalenie wiąże się z tkanką tłuszczową, a pochodzące z adypocytów cytokiny powodują reakcję zapalną,³⁶ która przyczynia się do zwiększenia ryzyka u otyłych pacjentów.

The Rotterdam Study²⁹ było populacyjnym badaniem kohortowym nad przewlekłymi i powodującymi inwalidztwo chorobami, do którego włączono 7983 osoby w wieku ≥55 lat. Ocena wyjściowa obejmowała badanie okulistyczne i przedmiotowe wraz z badaniami laboratoryjnymi krwi. Stosunek średnicy tętnic do żył w siatkówce w sposób liniowy znacznie się zmniejszył wraz z przyspieszeniem tętna i podwyższeniem ciśnienia tętniczego. Grubość kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej była istotnie statystycznie skorelowana z mniejszą średnicą tętniczek siatkówki ($p < 0,05$).

Zmiany mikroangiopatyczne w stanie przedcukrzycowym na wczesnym etapie są widoczne w siatkówce i mają też związek z nasilonym procesem zapalnym oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, do których należą: nadciśnienie tętnicze, dysfunkcja śródbłonna, nieprawidłowe parametry metaboliczne i zwiększone BMI. Według niektórych badań nieprawidłowości w obrębie siatkówki są najsilniej skorelowane z wynikami doustnego testu obciążenia glukozą, podczas gdy w innych większą wartość predykcyjną przypisywano nieprawidłowej glikemii na czczo. Konieczne są dalsze badania w celu oceny tych powiązań.

Nerka w stanie przedcukrzycowym (powikłania mikroangiopatyczne)

Do badania kohortowego Framingham Heart Study³⁷ (1991-1995) włączono 2398 pacjentów bez przewlekłej choroby nerek. U 29% z nich na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą rozpoznano nieprawidłową glikemię na czczo. Obserwacja trwała 7 lat, w tym czasie choroba nerek (GFR – *glomerular filtration rate* [współczynnik filtracji kłębuszkowej] <60 ml/min/1,73m²) rozwinęła się u 7% pacjentów. Istotny wzrost częstości występowania przewlekłej choroby nerek okazał się skutkiem wyjściowo gorszego profilu glikemii (p < 0,001). U pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek było o 65% większe (OR, 1,65 [1,16-2,36] bez skorygowania względem innych czynników; 0,98 po skorygowaniu [0,67-1,45]). Ryzyko rozwoju choroby nerek w przypadku świeżo rozpoznanej cukrzycy, po uwzględnieniu wieku i płci, wynosiło 1,71 (0,83-3,55), a w przypadku wcześniej rozpoznanej cukrzycy 1,93 (1,06-3,49). Na podstawie tego badania wiadomo, że uszkodzenia mikroangiopatyczne objawiające się chorobą nerek występują później niż te w gałce ocznej. Ponieważ zmiany w oku mogą wystąpić wiele lat przed nieprawidłowościami w obrębie nerek, do wykrycia mikroalbuminurii konieczny jest dłuższy okres obserwacji. W badaniu Modification of Diet in Renal Disease³⁸ nie wykazano statystycznie istotnej korelacji między świeżo rozpoznaną chorobą nerek a stanem przedcukrzycowym (IFG 1,08 [0,64-1,82]). W tym długotrwałym badaniu kohortowym wzięło udział 2585 pacjentów bez rozpoznanej choroby nerek, których poddano badaniu wyjściowemu między 1978 a 1982, a kolejnemu między 1998 a 2001 r.

Li i wsp.³⁹ badali związek między wskaźnikami procesu zapalnego a chorobą nerek (mikroalbuminuria). U 1776 losowo wybranych Chińczyków wykonano doustny test obciążenia glukozą, oznaczono stężenie białka C-reaktywnego i oszacowano wskaźnik albumina-kreatynina. 754 pacjentów miało prawidłowe stężenie glukozy, 506 nieprawidłową regulację jej metabolizmu, a 516 świeżo rozpoznaną cukrzycę. Wykazano związek między glikemią na czczo i glikemią w 120. minucie po obciążeniu glukozą a osoczym stężeniem białka C-reaktywnego (p < 0,0001) i mikroalbuminurią (p < 0,0001). Korelacja ta była silniej wyrażona w przypadku oznaczenia glikemii w doustnym teście obciążenia glukozą niż na czczo.

Kliniczne powikłania sercowo-naczyniowe (powikłania makroangiopatyczne) a stan przedcukrzycowy

Z klinicznymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi (makroangiopatycznymi) wiążą się dwa pytania: czy istnieje niezależny związek między podwyższoną glikemią a ryzykiem sercowo-naczyniowym? I czy osoba ze stanem przedcukrzycowym ma dodatkowo podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe z powodu innych współwystępujących czynników tego ryzyka?

Coutinho i wsp.⁴⁰ przeprowadzili analizę metaregresji obejmującą 95 783 osób ocenianych przez ≥12,4 roku. Do analizy włączono 20 badań, w których oceniano stężenie glikemii na czczo

oraz po 60 i 120 minutach od obciążenia glukozą. Dyskutowano nad znaczeniem oceniania oddzielnie każdego z czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ale z powodu braku danych dotyczących indywidualnych pacjentów analiza taka nie była możliwa. Niemniej w 14 badaniach włączonych do analizy uwzględniono wpływ współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na rozwój powikłań makroangiopatycznych. W 5 badaniach wykazano istotny statystycznie i niezależny wpływ stężenia glukozy na ryzyko sercowo-naczyniowe, po uwzględnieniu wieku, ciśnienia tętniczego, BMI, masy ciała, stężenia lipidów i palenia tytoniu. Levitzky i wsp.⁴¹ wyjściowo zbadali między 1988 a 2004 r. 4058 osób bez rozpoznanej choroby układu krążenia, będących potomstwem uczestników Framingham Heart Study. Przy użyciu sumarycznej regresji logistycznej obliczono skorygowany względem wielu czynników iloraz szans (OR – *odds ratio*) wystąpienia choroby wieńcowej. W ciągu 4 lat częstość występowania klinicznych powikłań związanych z chorobą wieńcową u kobiet wyniosła 1,3% (przy glikemii 100-109 mg/dl), 2,3% (110-125 mg/dl) i 2,9% (> 126 mg/dl, cukrzyca), a u mężczyzn odpowiednio: 2,9%, 3,0% i 8,7%. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że u kobiet dochodziło do istotnego wzrostu występowania choroby niedokrwiennej serca przy OR równym 2,5 (1,2-5,0), w przypadku glikemii 110-125 mg/dl i cukrzycy. U mężczyzn wartości były istotne statystycznie tylko przy stężeniu glukozy > 126 mg/dl. Nie zaobserwowano istotności statystycznej dla żadnej płci przy glikemii 100-109 mg/dl. U kobiet choroba wieńcowa występowała przy glikemii 110-125 mg/dl, podczas gdy u mężczyzn nie zaobserwowano takiej zależności. Może to wskazywać na konieczność wdrażania wcześniejszego leczenia u kobiet.

Grupa badawcza DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)⁴² oceniała 10 europejskich prospektywnych badań kohortowych obejmujących 15 388 mężczyzn i 7126 kobiet między 30. a 89. r.ż., z medianą czasu trwania obserwacji równą 8,8 roku. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym chorób sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny była glikemia w 120. minucie po obciążeniu glukozą.⁴²

Eschwege i wsp.⁴³ w prospektywnym badaniu przez 11 lat oceniali 7164 mężczyzn w wieku 43-54 lata. W porównaniu z osobami z prawidłową tolerancją glukozy pacjenci z nieprawidłową tolerancją byli obciążeni dwukrotnie większym ryzykiem zgonu z powodu choroby wieńcowej. Podobne badanie przeprowadził Rodriguez i wsp.⁴⁴ (Honolulu Heart Study). Od 1965 r. oceniano w nim 8006 mężczyzn japońskiego pochodzenia pod kątem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. W 23-letniej obserwacji zbadano związek między stężeniem glukozy we krwi (mierzonym w 60. minucie po obciążeniu 50 g glukozy) a ryzykiem choroby wieńcowej i zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem. Zanotowano 864 przypadki choroby wieńcowej, 384 zgony z jej powodu oraz 2166 zgonów ogółem. Ryzyko względne korygowano względem wieku, BMI, nadciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu i triglicerydów, palenia tytoniu, spożywania alkoholu oraz wskaźnika spożywania tradycyjnych dań japońskich. Odsetek zgonów z powodu choroby wieńcowej wzrastał liniowo

wraz ze wzrostem stężenia glukozy oznaczanym w 60. minucie po obciążeniu 50 g glukozy.

Wyniki niektórych badań wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (nietolerancja glukozy).^{45,46} Według innych ryzyko związane z chorobą układu krążenia przyczynia się także do zwiększenia ryzyka rozwoju cukrzycy. W tym czasie ryzyko wzrasta 2-4-krotnie.⁴⁷ Dodatkowe czynniki ryzyka, m.in. nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe stężenia lipidów oraz stany nasilonego procesu zapalnego i prozakrzepowego wraz ze stanem przedcukrzycowym zwiększają ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.⁴⁸ W badaniu obejmującym 117 629 pielęgniarek w wieku 30-55 lat, wyjściowo bez choroby układu krążenia, obserwacja trwała 20 lat. U pacjentek, u których rozwinęła się cukrzyca typu 2, ryzyko względnego zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu (ryzyko względne w analizie wieloczynnikowej i 95% CI dla zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) przed rozpoznaniem choroby wynosiło 2,82.⁴⁹ U kobiet ze stanem przedcukrzycowym ryzyko względnego zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu wynosiło 3,19. Dane te podkreślają, że ryzyko sercowo-naczyniowe podwaja się lub potraja na 10 do 15 lat przed rozpoznaniem cukrzycy.

Konieczne jest przeprowadzenie badań z lepiej zdefiniowanymi parametrami sercowo-naczyniowymi oceny końcowej u osób ze stanem przedcukrzycowym. Pomocna byłaby wiedza, które czynniki są wskaźnikami wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej wymagającymi interwencji terapeutycznej.

Badania przesiewowe oraz rola wytycznych

DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) było jednym z największych badań, w którym u pacjentów z bezobjawową cukrzycą wykonywano badania przesiewowe w kierunku chorób sercowo-naczyniowych.⁵⁰ Wzięło w nim udział 1123 chorych na cukrzycę bez objawów choroby wieńcowej. Losowo przydzielono ich do jednej z dwóch grup. Badanie perfuzji mięśnia sercowego przeprowadzono tylko w pierwszej grupie. Po 4,8 roku łączne występowanie klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych wyniosło 2,7% w grupie objętej badaniem przesiewowym i 3% ($p < 0,73$) w grupie, w której go nie wykonano. U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, u których nie występują objawy, rzadziej dochodzi do klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego trudniej jest uzasadnić konieczność wykonywania

badan przesiewowych w kierunku chorób układu krążenia. Zastosowanie odpowiedniej metody do stratyfikacji ryzyka nadal może stanowić najlepszy sposób oceny 10-letniego ryzyka wystąpienia klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych. Modyfikacja stylu życia i ograniczenie podaży kalorii wciąż istotnie wpływają na rokowanie sercowo-naczyniowe.

Według wytycznych ADA z 2009 r. wykonanie badań w kierunku stanu przedcukrzycowego u pacjentów bez objawów należy rozważać w przypadku osób dorosłych z nadwagą lub otyłością ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy.⁵¹ U innych osób badania należy rozpocząć w wieku 45 lat. Jeśli wyniki badań są prawidłowe, kolejne powinno się wykonywać przynajmniej co 3 lata. Wielu ekspertów uważa, że wyniki doustnego testu obciążenia glukozą (75 g) lepiej określają ryzyko rozwoju cukrzycy niż ocena glikemii na czczo.

Podsumowanie

Styl życia opierający się na zdrowej diecie połączonej z aktywnością fizyczną jest optymalny dla utrzymania zrównoważonego bilansu energetycznego. Ograniczenie podaży kalorii ma kluczowe znaczenie dla zredukowania masy ciała, a umiarkowana aktywność fizyczna dla utrzymania masy ciała i poprawy stanu układu krążenia. Kontrola stężenia lipidów, częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania choroby. Niestety, lekarze zazwyczaj omawiają te kwestie z pacjentami, dopiero gdy dojdzie do wystąpienia klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych.

Oświadczenie

Dr Oliveros prowadził wykłady dla firmy Novartis, a dr Chilton dla Boston Scientific, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Takeda i Amylin Pharmaceuticals. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów mających związek z tym artykułem.

Adres do korespondencji: Robert Chilton, DO, University of Texas Health Science Center, Department of Medicine, Division of Cardiology, 27971 Smithson Valley, San Antonio, TX 78261, USA. E-mail: chiltonr@gmail.com

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association 2008 Position Statement. *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.
- World Health Organization/International Diabetes Federation: 2006 Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF Consultation. Available at http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20Diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. Accessed April 28, 2008.
- Cherrington AD. Banting Lecture 1997: control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes* 1999;48:1198-1214.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:415-459.
- DeVeget F, Dekker JM, Jager A, et al. Relations of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-2113.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study group. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
- Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-294.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002;19:708-723.
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130-1139.
- Larsson H, Berglund G, Lindgarde F, Ahren B. Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance. *Diabetologia* 1998;41:1124-1125.
- Abdul-Ghani MA, Jenkinson C, Richardson DK, et al. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VEGAS). *Diabetes* 2006;55:1430-1435.
- Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, et al. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia* 2004; 47:758-759.

13. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2003;46:1211-1219.
14. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type II diabetes in African-Americans: the significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. *Diabetes Care* 1997;20:396-404.
15. Piche ME, Despres JP, Pascot A, et al. Impaired fasting glucose vs. glucose intolerance in premenopausal women: distinct metabolic entities and cardiovascular disease risk? *Diabet Med* 2004;21:730-737.
16. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, et al. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited: metabolic studies on offspring of diabetic probands. *J Clin Invest* 1998;101:86-96.
17. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistic – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-e181.
18. Thorpe LE, Upadhyay UD, Chamany S, et al. Prevalence and control of diabetes and impaired fasting glucose in New York City. *Diabetes Care* 2009;32:57-62.
19. Moog JM, Grootenhuys PA, De Vries H, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and pro-insulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:298-305.
20. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
21. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, et al. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetologia* 2009 Feb 18 (Epub ahead of print).
22. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009;32:281-286.
23. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
24. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-1986.
25. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.
26. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000;101:1780-1784.
27. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;50:204-211.
28. Kifley A, Wang JJ, Cugati S, et al. Retinal vascular caliber and the long-term risk of diabetes and impaired fasting glucose: the Blue Mountains Eye Study. *Microcirculation* 2008;15:373-377.
29. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2129-2134.
30. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study. *Ophthalmology* 2006;113:1378-1384.
31. Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:514-515.
32. Nguyen TT, Wang JJ, Amirul Islam FM, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes* 2008;57:536-539.
33. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2008;31:544-49.
34. Wong TY, Islam FM, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2341-2350.
35. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber?: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:87-94.
36. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-1248.
37. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:2436-2440.
38. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-850.
39. Li X-Y, Xu M, Wang J-G, et al. Serum C-reactive protein (CRP) and microalbuminuria in relation to fasting and 2-hour postload plasma glucose in a Chinese population. *Clin Endocrinol* 2009;70:691-697.
40. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:1385-1387.
41. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-270.
42. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
43. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl* 1985;15:41-46.
44. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and Total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22:1262-1265.
45. Fuller JH, Shipley JJ, Rose G, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
46. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;1:2591-2595.
47. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
48. Nóvoa FJ, Boronat M, Saavedra P, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388-2393.
49. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-1134.
50. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13-S61.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Józef Drzewoski
Katedra Nauk Klinicznych, UM,
Łódź

Oliveros i wsp. w swoim artykule podkreślili znaczenie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG – *impaired fasting glucose*) w patogenezie cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym.¹

W 2003 r. za górny próg prawidłowej glikemii przyjęto 99 mg/dl (5,6 mmol/l).² Stężenia glukozy we krwi przekraczające tę wartość uznano za szkodliwe dla tkanek i narządów człowieka, ponieważ inicjują wiele niepożądanych reakcji biochemicznych i hemodynamicznych. Opóźnienie działań normalizujących glikemię prowadzi nieuchronnie do utrwalenia się tych zaburzeń. W konsekwencji dochodzi do poważnych powikłań, zwłaszcza ze strony układu krążenia.

Według American Diabetes Association (ADA) termin nieprawidłowa glikemia na czczo oznacza stan, w którym stężenie glukozy we krwi na czczo wynosi co najmniej 100 mg/dl (5,6 mmol/l),

ale nie osiąga wartości warunkującej rozpoznanie cukrzycy (≥ 126 mg/dl, 7,0 mmol/l).² Nieprawidłowa glikemia na czczo stanowi, oprócz nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT – *impaired glucose tolerance*), zaburzenie biochemiczne nazywane stanem przedcukrzycowym (*prediabetes*). Trwa dyskusja, która z tych dwóch form wczesnego etapu zaburzeń metabolizmu glukozy stanowi większe zagrożenie konwersją w cukrzycę typu 2 oraz w większym stopniu uszkadza śródbłonek. Większość uważa, że istotniejszym czynnikiem ryzyka kardiometabolicznego jest nieprawidłowa tolerancja glukozy.³ Największym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 są jednak obciążone osoby, u których nieprawidłowa glikemia na czczo współistnieje z nieprawidłową tolerancją glukozy. Stan taki nazywa się złożoną nietolerancją glukozy lub podwójnym stanem przedcukrzycowym (CGI – *combined glucose intolerance* lub *double prediabetes*).⁴

Wprowadzenie pojęcia stanu przedcukrzycowego miało zwrócić uwagę na to, że nawet niewielki nadmiar glukozy we krwi jest szkodliwy, i skłonić lekarzy do wczesnego wdrożenia działań zapobiegawczych. Badania obserwacyjne wskazują bowiem, że u 25-40% osób ze stanem przedcukrzycowym cukrzyca typu 2 rozwija się w ciągu 3-8 lat. Istnieją też dowody, że u ok. 50% osób występują przewlekłe powikłania już w momencie rozpoznania tej choroby.

Według najnowszych danych tylko ok. 10% dorosłych Amerykanów zdaje sobie sprawę z ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2,⁵ dlatego tak ważne są badania przesiewowe w kierunku wykrywania zaburzeń metabolizmu glukozy. Nie powinny one jednak polegać tylko na oznaczeniu glikemii na czczo, ponieważ osoby w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem tętniczym, otyłością i dyslipidemią mogą mieć prawidłową glikemii na czczo mimo istotnych zaburzeń przemiany glukozy.⁶ Pozwala je zidentyfikować test doustnego obciążenia glukozą (OGTT – *oral glucose tolerance test*). Za jego pomocą wykryliśmy nieprawidłową tolerancję glukozy u 17% populacji miejskiej badanej w ramach projektu rządowego, przy czym w wielu przypadkach glikemia na czczo była prawidłowa.⁷ Od niedawna w diagnostyce dysglikemii zaleca się również oznaczenie odsetka HbA_{1c} .⁸

W stanie przedcukrzycowym występuje zarówno insulinooporność, jak i dysfunkcja komórek β trzustki.^{9,10} Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że patofizjologia insulinooporności u osób z nieprawidłową glikemii na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy się różni. W pierwszym przypadku dotyczy ona głównie wątroby, w drugim mięśni szkieletowych.

Nie ustalono progu zaburzeń sekrecji i działania insuliny w okresie przejścia z normoglikemii do nieprawidłowej glikemii na czczo. Głównym wyznacznikiem stężenia glukozy na czczo u osób z prawidłową glikemii jest stopień wrażliwości na insulinę. Jest on większy u osób, u których stężenie glukozy oscyluje w dolnym zakresie wartości prawidłowych (< 90 mg/dl) niż u tych, u których utrzymuje się w górnym zakresie (90-99 mg/dl). W przypadku gli-

kemii 125 mg/dl odpowiedź na insulinę jest trzykrotnie mniejsza niż przy 70 mg/dl, a u osób z nieprawidłową glikemii na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy jeszcze mniejsza.

Podstawowe wydzielanie insuliny nie różni się u osób z nieprawidłową glikemii na czczo i normoglikemii. Cechy dysfunkcji komórek β trzustki występują natomiast w przypadku współistnienia nieprawidłowej tolerancji glukozy z nieprawidłową glikemii na czczo. Zjawisko to występuje mimo względnego hiperinsulinizmu będącego reakcją na znacznie podwyższoną insulinooporność.⁴

Niektórzy uważają, że wysoka prawidłowa glikemia stanowi stan przedprzedcukrzycowy (*pre-prediabetes*). Jest ona bowiem objawem, podobnie jak nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy, początkowego etapu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i może prowadzić do cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych.⁴ Jeżeli kolejne badania potwierdzą to założenie, powstaną podstawy do dyskusji nad celowością dalszego obniżenia górnego progu normoglikemii. Biorąc jednak pod uwagę obserwacje kliniczne wskazujące, że niskie, podobnie jak zbyt wysokie, stężenia glukozy mogą być niekorzystne (zjawisko krzywej J), powstaje pytanie: czy taki krok jest uzasadniony?

Zagrożenia związane ze stanem przedcukrzycowym podkreślają rolę wczesnego wdrożenia działań profilaktycznych. Dotychczas jedynym sposobem walki z wczesnymi zaburzeniami metabolizmu glukozy było leczenie niefarmakologiczne (ograniczenie kaloryczności diety i zwiększenie aktywności fizycznej). Ostatnio ukazały się zalecenia ADA, które dopuszczają zastosowanie metforminy u osób z podwójnym stanem przedcukrzycowym oraz z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka: wiek < 60 lat, BMI ≥ 35 kg/m², obciążający rodzinny wywiad w kierunku cukrzycy, podwyższone stężenie triglicerydów, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze lub $HbA_{1c} > 6,0\%$.¹²

Należy jednak podkreślić, że prozdrowotny styl życia bardziej niż stosowanie metforminy zwiększa szansę na zahamowanie przejścia stanu przedcukrzycowego w cukrzycę typu 2 oraz w większym stopniu zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.^{13,14}

Wprowadzenie pojęcia stanu przedcukrzycowego miało zwrócić uwagę lekarzy na to, że nawet nieduży nadmiar glukozy we krwi jest szkodliwy. Zapoznanie się z treścią artykułu Oliverosa i wsp. oraz wdrożenie omawianych w nim prostych zasad postępowania lekarskiego może się przyczynić do zmniejszenia zagrożenia cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia.

Piśmiennictwo:

1. Oliveros RA, Zion AS, Rosenberg Y, et al. Impaired fasting glucose as a treatment target in diabetes management. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:460-467.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-316.

3. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
4. Dagogo-Jack S, Askari H, Tykodi G. Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2031-2036.
5. Geiss LS, James C, Gregg EW, et al. Diabetes risk reduction behaviors among US adults with prediabetes. *Am J Prev Med* 2009;38:403-409.
6. Drzewoski J, Czupryniak L. Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diabetic Med* 2001;18:29-31.
7. Drzewoski J, Saryusz-Wolska M, Czupryniak L. Występowanie cukrzycy typu 2 i wybranych zaburzeń metabolicznych w populacji miejskiej osób dorosłych powyżej 35 roku życia. *Pol Arch Med Wewn* 2001;3:787-91.
8. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2010;33 (Supl. 1):62-69.
9. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
10. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group 2005 Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;54:2404-2414.
11. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006;55:1430-1435.
12. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2003;346:393-403.
14. Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2005;28:888-894.