

Jak leczyć stan przedcukrzycowy?

Morali D. Sharma, MD, Alan J. Garber, MD, PhD

What Is the Best Treatment for Prediabetes?

Current Diabetes Reports 2009; 9: 335-341

Tłum. lek. Wojciech Grądalski

W SKRÓCIE

Ze względu na coraz częstsze występowanie otyłości u coraz większej liczby osób na świecie rozpoznaje się stan przedcukrzycowy. Do kryteriów diagnostycznych pozwalających na jego rozpoznanie należą: nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz zespół metaboliczny. Osoby, które spełniają co najmniej dwa z trzech wymienionych kryteriów, obarczone są wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy. Celem leczenia pacjentów ze stanem przedcukrzycowym jest niedopuszczenie do rozwoju cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. Postępowanie terapeutyczne skupia się na dwóch aspektach: kontroli glikemii oraz ograniczeniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii. Podstawą leczenia pacjentów z grupy niskiego ryzyka jest intensywna modyfikacja stylu życia. U osób, u których takie postępowanie jest niewystarczające, a także u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem zaleca się stosowanie leków takich jak metformina lub akarboza. W leczeniu chorych z grupy wysokiego ryzyka lub tych, u których odnotowano postęp choroby mimo modyfikacji stylu życia, zaleca się także leki z grupy tiazolidynedionów. Cele terapeutyczne kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są takie same jak u chorych na cukrzycę.

Wprowadzenie

Na świecie notuje się stały wzrost częstości występowania otyłości oraz cukrzycy. Liczbę chorych na cukrzycę w samych Stanach Zjednoczonych szacuje się na 24 mln, z czego u jednej czwartej choroba pozostaje nierozpoznana.¹ Jawna cukrzyca pomimo bardzo wysokich stężeń glukozy we krwi często przebiega bezobjawowo. Jest chorobą podstępą, często zdarza się, że zanim zostanie rozpoznana, rozwijają się już jej powikłania (np. retinopatia cukrzycowa czy mikroalbuminuria będąca wczesnym wykładnikiem cukrzycowego uszkodzenia nerek). Główną przyczyną powikłań i zgonów w cukrzycy są choroby sercowo-naczyniowe, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca. Wczesne wykrywanie cukrzycy i zwalczanie pozostałych czynników ryzyka, a więc obniżanie stężenia cholesterolu i ciśnienia tętniczego, są niezwykle ważne w profilaktyce chorób serca.

Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, jeśli u pacjenta występują co najmniej dwa z trzech następujących kryteriów: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG – *impaired fasting glucose*), nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT – *3impaired glu-*

cose tolerance) i zespół metaboliczny definiowany według kryteriów NCEP (National Cholesterol Education Program).² W USA stan przedcukrzycowy występuje u 57 mln osób.^{3,4} Uważa się, że liczba osób z nierozpoznanym stanem przedcukrzycowym jest jeszcze większa.⁵

Ponieważ stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy 3-10-krotnie, a główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę są powikłania sercowo-naczyniowe, to właśnie wczesne wykrywanie i odpowiednie leczenie tej choroby jest kluczowe w procesie ograniczania ryzyka sercowo-naczyniowego. Dane pokazują, że stan przedcukrzycowy może mieć różne nasilenie, a w najcięższej postaci może dorównywać pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego cukrzycy typu 2. Dane epidemiologiczne wskazują, że powikłania cukrzycy pojawiają się wcześniej w trakcie progresji od okresu z prawidłową tolerancją glukozy do jawnej postaci cukrzycy. Wczesne rozpoznanie i leczenie osób ze stanem przedcukrzycowym pozwalają spowolnić lub opóźnić rozwój cukrzycy i związanych z nią chorób sercowo-naczyniowych oraz schorzeń małych naczyń.

Szacuje się, że liczba osób ze stanem przedcukrzycowym na świecie wynosi 314 mln, a do 2025 r. wzrośnie do 418 mln.⁵ Obciążenie ekonomiczne związane z leczeniem cukrzycy w USA ocenia się na 174 mld dolarów rocznie. Koszty bezpośrednie związane z cukrzycą, jej powikłaniami i opieką medyczną wynoszą 116 mld dolarów, a pośrednie koszty związane z chorobą, niepełnosprawnością i przedwczesną umieralnością – 58 mld dolarów.⁶ Stan przedcukrzycowy zwiększa 3-10-krotnie całkowite ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w niedalekiej przyszłości, przy czym w niektórych populacjach ryzyko to jest większe niż w innych.⁷ Mimo że powikłania cukrzycowe mają swój początek już w trakcie trwania stanu przedcukrzycowego, nie ustanowiono jasnych wytycznych dotyczących rozpoznania i leczenia u pacjentów w tym stanie. Amerykańska Food and Drug Administration nie zatwierdziła żadnych leków do stosowania w przypadku nieprawidłowej glikemii na czczo czy nieprawidłowej tolerancji glukozy. Choć u wielu osób z tymi zaburzeniami już rozwinęły się powikłania cukrzycy,^{8,9} nie opracowano celów leczenia stanu przedcukrzycowego dotyczących takich czynników, jak glikemia, masa ciała, ciśnienie tętnicze i stężenie lipidów.

Diagnostyka stanu przedcukrzycowego

Prawidłowa glikemia jest określana jako stężenie glukozy na czczo <100 mg/dl (5,6 mmol/l), a po obciążeniu glukozą – <140 mg/dl (7,8 mmol/l). Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest [dwukrotne – przyp. tłum.] stwierdzenie stężenia glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) po obciążeniu glukozą. Pośrednie stężenia glukozy, tj. glikemia na czczo 100-125 mg/dl, oznaczają nieprawidłową glikemię na czczo (IFG), a glikemia po 2h od obciążenia glukozą 140-199 mg/dl – nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT).^{10,11} Jak wspomniano, stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, jeśli stwierdza się IFG lub IGT, bez względu na obecność zespołu metabolicznego.

Stan przedcukrzycowy można rozpoznać, jeśli spełnione jest jedno z trzech poniższych kryteriów:

- nieprawidłowa glikemia na czczo oceniana po okresie nocnego wypoczynku (co najmniej 8-godzinna przerwa w spożywaniu pokarmów). Pacjent nie powinien wykonywać wysiłku fizycznego, spożywać produktów zawierających kofeinę lub inną substancję wpływającą na metabolizm węglowodanów.
- nieprawidłowa tolerancja glukozy, glikemia oznaczana po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (rano, po nocnym spoczynku). W dniu poprzedzającym badanie pacjent powinien spożyć normalną kolację zawierającą węglowodany, a podczas testu powstrzymać się od wysiłku fizycznego i palenia tytoniu. Do rozpoznania IGT wystarczy jednorazowe oznaczenie glikemii 2h po podaniu glukozy. Doustny test obciążenia glukozą pozwala na identyfikację większej liczby pacjentów z jej nieprawidłowym metabolizmem niż izolowane badanie glikemii na czczo. Doustny test obciążenia glukozą u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo pozwala określić ryzyko rozwoju cukrzycy lub wykryć nierozpoznaną dotąd cukrzycę.

- zespół metaboliczny rozpoznawany zgodnie z zasadami NCEP (National Cholesterol Education Program) jest uznawany za równoważnik stanu przedcukrzycowego i jest silniejszym predyktorem rozwoju cukrzycy w przyszłości niż nieprawidłowa glikemia na czczo. Do rozpoznania tego zespołu muszą być spełnione trzy z pięciu kryteriów NCEP, ale według najnowszych danych mogą wystarczyć już dwa.

Pacjenci, u których występują co najmniej dwa z wymienionych trzech kryteriów stanu przedcukrzycowego, należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy.

Określanie ryzyka rozwoju cukrzycy

Wśród pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy ryzyko progresji do cukrzycy wynosi 6-10% rocznie, wśród tych, którzy mają dodatkowo nieprawidłową glikemię na czczo, ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 6 lat sięga 65% (v. 5% u osób z prawidłowym wyjściowym stężeniem glukozy).¹² Około połowy pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy spełnia kryteria NCEP rozpoznania zespołu metabolicznego.² Ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 7 lat wśród pacjentów z zespołem metabolicznym bez IGT wynosi 12%, u pacjentów z IGT, lecz bez zespołu metabolicznego – 25%, w przypadku występowania obu tych czynników – 55%.¹³

Do czynników sprzyjających rozwojowi cukrzycy u pacjentów z prawidłową glikemią na czczo należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, obniżone stężenie cholesterolu HDL, podwyższone stężenie triglicerydów oraz palenie tytoniu.

W badaniu DPP (Diabetes Prevention Program) zarówno zmiana stylu życia, jak i stosowanie metforminy powodowały zwiększenie wrażliwości na insulinę. Istotna modyfikacja stylu życia okazała się skuteczniejsza od metforminy w opóźnianiu rozwoju cukrzycy, co można częściowo tłumaczyć tym, że zmiana stylu życia przynosi większe korzyści w zakresie insulinowrażliwości oraz poprawy funkcji komórek β trzustki.¹⁴ Podobnie w badaniach DPP¹⁴ oraz TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes)¹⁵ obserwowane spowolnienie rozwoju cukrzycy podczas stosowania troglitazonu tłumaczy się poprawą w zakresie insulinowrażliwości oraz funkcjonowania komórek β trzustki. Badanie STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) wykazało wzrost ciśnienia tętniczego (>140/90 mmHg) w grupie pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy otrzymujących placebo w trzyletniej obserwacji, z towarzyszącym zwiększeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o blisko 5% w ciągu 4 lat.¹⁶ Badanie to sugerowało, że zwalczanie nieprawidłowej tolerancji glukozy za pomocą akarbozy powodowało istotną redukcję częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz nadciśnienia tętniczego. To prospektywne badanie interwencyjne potwierdziło hipotezę, że hiperglikemia poposiłkowa jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Badania przesiewowe

Badania przesiewowe w kierunku stanu przedcukrzycowego powinny objąć pacjentów z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym, z chorobą sercowo-naczyniową, z nadwagą lub otyłością, prowadzą-

cych siedzący tryb życia, rasy innej niż biała, osoby, u których rozpoznano w przeszłości IGT, IFG lub zespół metaboliczny, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z podwyższonym stężeniem triglicerydów, obniżonym stężeniem cholesterolu HDL, z cukrzycą ciążową w wywiadzie, kobiety, które urodziły dziecko o masie urodzeniowej >4 kg, chore na zespół policystycznych jajników, osoby przyjmujące leki przeciwpsychotyczne w terapii schizofrenii lub ciężkiej postaci choroby dwubiegunowej.¹⁷

Cele leczenia

Leczenie jest dwukierunkowe i obejmuje: 1) kontrolę glikemii w celu zapobiegania wystąpienia w przyszłości cukrzycy oraz powikłań mikroangiopatii oraz 2) redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia, co redukuje liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zapobieganie cukrzycy

Na patofizjologię cukrzycy typu 2 składają się zjawiska takie jak insulinooporność oraz dysfunkcja komórek β trzustki (upośledzone wydzielanie insuliny). Insulinooporność występuje często u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy; jest wynikiem dysfunkcji komórek β odróżniającej grupę pacjentów, u których nietolerancja glukozy ma charakter postępujący, od tej, w której pozostaje na niezmiennym poziomie. Zmniejszenie insulinooporności oraz zachowanie lub poprawa funkcjonowania komórek β trzustki pozwalają spowolnić progresję nieprawidłowej tolerancji glukozy do cukrzycy lub mogą nawet przywrócić prawidłową tolerancję glukozy. Istnieje wiele sposobów zmniejszania insulinooporności, m.in. stosowanie leków, redukcja masy ciała, aktywność fizyczna, które mogą również wpływać na wydzielanie insuliny.

Leczenie stanu przedcukrzycowego obejmuje wiele działań ukierunkowanych na zwalczanie składających się nań nieprawidłowości, a także czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Postępowaniem z wyboru, mającym wpływ na wszystkie składowe stanu przedcukrzycowego, jest istotna modyfikacja stylu życia ze względu na bezpieczeństwo oraz skuteczność tej metody w kontroli glikemii i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wraz z progresją choroby pacjent może wymagać także farmakoterapii w celu zwalczania hiperglikemii i ograniczania wpływu indywidualnych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Udowodniono skuteczność ścisłego kontrolowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz powikłań mikroangiopatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 obejmującego agresywne leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów oraz glukozy we krwi, stosowanie kwasu acetylosalicylowego, a także zaprzestanie palenia tytoniu.¹⁸

Możliwe, że kontrola glikemii u pacjentów z jawną cukrzycą nie zmniejsza ryzyka rozwoju związanej z cukrzycą choroby niedokrwiennej serca, dlatego leczenie ukierunkowane na utrzymywanie właściwych stężeń glukozy może się okazać niewystarczające w grupie pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. Uważa się, że wczesne leczenie hiperglikemii może zapobiegać rozwojowi cukrzycowych powikłań mikronaczyniowych, a redukcja czynników ryzyka

sercowo-naczyniowego pozwoli na zmniejszenie chorobowości i umieralności związanych z chorobami układu krążenia.

Zmiana stylu życia

Dieta i wysiłek fizyczny

Kilka badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją wykazało, że redukcja masy ciała i aktywność fizyczna zapobiegają cukrzycy typu 2. Modyfikacja stylu życia powinna być podstawą postępowania, należy nakłaniać do niej wszystkich pacjentów i przypominać o tym podczas każdej wizyty lekarskiej. Jest ona najważniejszym postępowaniem pozwalającym zapobiegać przejściu ze stanu przedcukrzycowego w jawną cukrzycę lub opóźnić je, a także ograniczyć ryzyko mikro- i makroangiopatii. Pozytywnie wpływa na czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy oraz składniki zespołu metabolicznego: otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i hiperglikemię. Pomimo istniejących dowodów większość systemów ubezpieczeń zdrowotnych nie finansuje nakładów na zmianę stylu życia jako metody zapobiegania cukrzycy.

Według ustaleń DPP osoby ze stanem przedcukrzycowym powinny zredukować masę ciała o 5-10%. Nawet tak niewielka redukcja masy ciała powoduje zmniejszenie tkanki tłuszczowej, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz stężenia glukozy, cholesterolu LDL i triglicerydów we krwi. Korzyści ze zmiany stylu życia, szczególnie jeśli nowe nawyki są utrzymywane, mogą być długofalowe. Zaleca się regularny wysiłek fizyczny o umiarkowanym natężeniu, trwający 30-60 min dziennie, podejmowany przez co najmniej 5 dni w tygodniu. Zalecenia dietetyczne to: ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie zawartości błonnika pokarmowego oraz ograniczenie zawartości węglowodanów. Osobom z nadciśnieniem tętniczym dodatkowo zaleca się ograniczenie spożycia sodu i unikanie nadmiernych ilości alkoholu. Modyfikacja stylu życia jest rekomendowana we wszystkich grupach wiekowych, choć należy pamiętać o indywidualnym podejściu do każdego pacjenta.

W badaniu DPP dzięki zmianie stylu życia planowano osiągnąć 7% redukcję masy ciała w okresie 24 tygodni.¹⁴ Uczestnicy zostali poinformowani o konieczności podejmowania umiarkowanego wysiłku fizycznego (np. szybkiego marszu) przez 150 min tygodniowo oraz zmiany diety na niskokaloryczną i niskotłuszczową. Mieli także zapewnione indywidualne konsultacje, które pomogły wprowadzić zmiany nawyków oraz utrzymać zredukowaną masę ciała i poziom aktywności fizycznej. W grupie, w której wprowadzono zmianę stylu życia, w ciągu pierwszego roku odnotowano średni spadek masy ciała o 7% (średnio o 7 kg), a podczas całego okresu obserwacji (średni czas 2,8 lat) – o średnio 5,6% (średnio o 5,6 kg); w ciągu pierwszych 24 tygodni badania 74% pacjentów wypełniało zalecenia dotyczące aktywności fizycznej.

Zmiana stylu życia wprowadzona w badaniu DPP powodowała 58% redukcję liczby przypadków cukrzycy w porównaniu ze stosowaniem placebo w połączeniu z wypełnianiem standardowych zaleceń dotyczących stylu życia. Za główny czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju cukrzycy uznano zredukowanie masy ciała; redukcja o kilogram wiązała się z 16% zmniejszeniem ryzyka. Uczestnicy badania, którym

udało się zastosować zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego, lecz nie uzyskali obniżenia masy ciała, także osiągnęli pewne korzyści w ograniczeniu ryzyka wystąpienia cukrzycy (44% w porównaniu z grupą placebo). Skuteczność stosowanej w DPP zmiany stylu życia okazała się podobna we wszystkich grupach etnicznych i niezależna od płci, ale najlepsze efekty uzyskano u starszych pacjentów (60.-85. r.ż.). Zmiany obejmujące zarówno aktywność fizyczną, jak i dietę (przede wszystkim ograniczenie kaloryczności poprzez redukcję zawartości tłuszczu) wiązały się ze zmniejszeniem masy ciała, to natomiast prowadzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. U osób z nadwagą lub otyłością w celu zapobiegania cukrzycy w pierwszym rzędzie należy więc dążyć do redukcji masy ciała.¹⁹

Wprowadzone zmiany stylu życia mogą się okazać trudne do utrzymania. Jak wykazano, mogą w tym pomóc następujące metody: kontrola własna pacjenta, obranie możliwych do osiągnięcia i stopniowo coraz ambitniejszych celów, stosowanie systemu zachęt, strategie poznawcze, wsparcie społeczne oraz mobilizowanie do utrzymania zmian. Lekarze powinni skoncentrować się na udzielaniu wsparcia w tym procesie.

Farmakoterapia otyłości

Jeśli sama dieta okaże się nieskuteczna, należy rozważyć farmakologiczne leczenie otyłości. [Jedynym obecnie zarejestrowanym i dopuszczonym w Europie lekiem tego typu jest orlistat – przyp. red.]. Udowodniono, że orlistat zapobiega progresji ze stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy.^{20,21} Sybutramina jest podobnie skuteczna jak orlistat w redukcji masy ciała, wpływa korzystnie na profil lipidowy oraz kontrolę glikemii, ale u niektórych pacjentów może podwyższać ciśnienie tętnicze²¹ [W styczniu 2010 European Medicines Agency (EMA) zaleciła wycofanie sybutraminy oraz zaprzestanie przepisywania tego leku, a w marcu wycofano rejestrację. Sybutramina nadal jest zarejestrowana przez FDA i dopuszczona do obrotu w USA z zastrzeżeniem, że jest bezwzględnie przeciwwskazana u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie – przyp. red.]. Leki z grupy antagonistów receptorów kanabinoidowych, choć skuteczne w redukowaniu masy ciała i kontroli glikemii,²² mogą powodować lęk i depresję²³ i nie są obecnie dopuszczone do obrotu w USA. [Pierwszym i jedynym lekiem z tej grupy jest rymonabant, który był zarejestrowany przez EMA i obecny na rynku europejskim od roku 2006. Ze względu na działania niepożądane cofnięto rejestrację w 2008 r. Producent nigdy nie zdecydował się wprowadzić tego leku w Polsce – przyp. red.].

Chirurgia bariatryczna skutecznie przyczynia się do zmniejszenia masy ciała i zapobiegania rozwojowi cukrzycy. Chirurgiczne leczenie otyłości może się okazać odpowiednie w przypadku pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI > 40 kg/m²), z towarzyszącymi innymi czynnikami ryzyka (np. zespołem metabolicznym), ale prawdopodobnie nie u osób ze stanem przedcukrzycowym.

Leczenie farmakologiczne

Glikemia

Jak dotąd FDA nie zarejestrowała żadnego leku w prewencji cukrzycy u dorosłych; nie ma też żadnych opcji farmakologicznych,

które można by zastosować u dzieci czy młodzieży. Dlatego każda decyzja o włączeniu jakiegokolwiek leku w terapii stanu przedcukrzycowego, w szczególności u dzieci lub nastolatków, jest zastosowaniem leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) i wymaga starannej oceny korzyści i zagrożeń. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć raczej w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, chyba że stwierdza się postępujące pogorszenie kontroli glikemii pomimo modyfikacji stylu życia. Przed przepisaniem leku pacjentowi z grupy wysokiego ryzyka należy przeprowadzić indywidualny bilans korzyści i zagrożeń.

Celem wczesnego leczenia hiperglikemii jest normalizacja stężenia glukozy we krwi, co pomaga zapobiegać rozwojowi cukrzycy (lub go opóźnić) czy powikłań mikroangiopatycznych. Włączenie farmakologicznego leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć w szczególności u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, do której należą osoby z: 1) dwoma z trzech stanów: nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy lub zespołem metabolicznym oraz 2) niezadowalającą kontrolą glikemii, chorobą układu krążenia, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, cukrzycą ciążową w wywiadzie lub zespołem policystycznych jajników.

Jak wspomniano, na podstawie wielośrodkowych badań z randomizacją wykazano skuteczność zarówno metforminy, jak i akarbozy w hamowaniu progresji ze stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy. Choć oba leki są mniej skuteczne niż intensywna zmiana stylu życia, cechują się relatywnie dobrym profilem bezpieczeństwa.

Dane z badań klinicznych, między innymi z badania DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) oraz DPP, wykazały skuteczność tiazolidynediów w hamowaniu progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy. Z powodu narastających wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa przewlekłego stosowania tych leków u pacjentów z grupy niewielkiego ryzyka należy ograniczyć ich stosowanie do grupy pacjentów wysokiego ryzyka, u których bezpieczniejsze działania okazały się nieskuteczne.

Terapie oparte na wpływie na inkretyny, które w badaniach na zwierzętach podtrzymują lub poprawiają działanie komórek β trzustki, a w badaniach klinicznych z udziałem ludzi korzystnie wpływają na wydzielanie insuliny i funkcję komórek β, mogą okazać się skuteczne w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy.²⁴ Ponieważ zaburzenia funkcjonowania komórek β prowadzą do progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy, zastosowanie leków wpływających na inkretyny i tiazolidynediów działających korzystnie na komórki β, powinno – teoretycznie – okazać się skuteczne w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy. Mimo to należy przeprowadzić długookresowe badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłego stosowania w cukrzycy agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide 1*) i inhibitorów dipeptydylopeptytazy IV (DDP-4 – *dipeptidyl peptidase IV*).

Lipidy

U osób w stanie przedcukrzycowym powinno się dążyć do osiągnięcia takich samych stężeń lipidów jak u chorych na cukrzycę.

Aby ocenić wyniki intensywnego obniżania lipidów u osób ze stanem przedcukrzycowym, należy przeprowadzić długoterminowe badania kliniczne. Zaleca się stosowanie statyn w celu uzyskania stężenia cholesterolu LDL ≤ 100 mg/dl, a HDL > 40 mg/dl. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, by stężenie cholesterolu nie-HDL wynosiło ≤ 130 mg/dl, a apolipoproteiny B ≤ 90 mg/dl. Jeśli istnieją wskazania, należy rozważyć dodatkowo zastosowanie fibratów, żywic jonowymiennych, ezetymibu czy innych leków. Żywice jonowymiennne mogą odgrywać szczególną rolę u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym; lek z tej grupy – kolesewelam – obniża stężenie glukozy i został zarejestrowany w leczeniu cukrzycy, szczególnie u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju cukrzycy. Mimo że potwierdzono korzystne działanie niacyny na gospodarkę lipidową, należy pamiętać o jej możliwym negatywnym wpływie na glikemię, szczególnie w grupie pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, u których bezpieczeństwo stosowania leku nie zostało potwierdzone.

Ciśnienie tętnicze

Mimo że dane dotyczące pacjentów ze stanem przedcukrzycowym są skąpe, wiadomo, że należy dążyć u nich do uzyskania tych samych docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, które zalecane są dla osób z cukrzycą (tzn. ciśnienie skurczowe < 130 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 80 mmHg). Lekami pierwszego wyboru powinny być inhibitory ACE lub antagoniści receptora dla angiotensyny (sartany); do leków drugiego rzutu zalicza się antagonistów wapnia. Diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki lub ich połączenia powinny być stosowane ostrożnie, z powodu ich negatywnego wpływu na gospodarkę węglowodanową. Utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego zmniejsza nasilenie naczyniowych powikłań cukrzycy, dlatego uważa się, że u osób ze stanem przedcukrzycowym można uzyskać podobne korzyści.

Leczenie antyagregacyjne

U wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym bez nadmiernego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowego czy innego typu zaleca się stosowanie niskich dawek kwasu acetylosalicylowego.

Stan przedcukrzycowy u dzieci i młodzieży

Częstsze występowanie otyłości u dzieci i młodzieży sprawia, że w tej grupie wiekowej coraz więcej osób jest obciążonych ryzykiem rozwoju stanu przedcukrzycowego i samej cukrzycy. Uważa się, że takie rozpowszechnienie otyłości jest spowodowane wzrostem kaloryczności spożywanych posiłków oraz spadkiem aktywności fizycznej. Postępowanie u dzieci i młodzieży ze stanem przedcukrzycowym powinno być podobne jak w przypadku osób dorosłych. U młodych pacjentów należy kłaść nacisk na modyfikację stylu życia, co może wpływać korzystnie zarówno na glikemię, jak i na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Leki zalecane w terapii osób dorosłych ze stanem przedcukrzycowym nie są przebadane pod kątem bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci czy młodzieży. Dotychczas przeprowadzono niewie-

le badań interwencyjnych nad redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy lub powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci. Redukcja wskaźnika masy ciała (BMI) oraz aktywność fizyczna są co najmniej tak ważne w tej grupie wiekowej jak u dorosłych. Realizowano działania zmierzające do wprowadzenia zdrowszego stylu życia zarówno w rodzinach²⁵, szkołach,²⁶ jak i indywidualnie. Redukcja masy ciała u rozwijającego się dziecka musi przebiegać pod baczna kontrolą, tak aby zachować odpowiednie proporcje między masą ciała i wzrostem lub adekwatny do wieku i płci wskaźnik masy ciała (BMI). Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym i dyslipidemii u dzieci zostały opracowane przez grupy ekspertów.²⁷

Kontrola

U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym należy co roku przeprowadzać badanie tolerancji glukozy oraz test w kierunku mikroalbuminurii. Ponadto co najmniej dwa razy w roku należy wykonywać pomiar glikemii na czczo, hemoglobiny A_{1c} oraz stężenia lipidów we krwi. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, tzn. spełniających co najmniej dwa z trzech kryteriów diagnostycznych stanu przedcukrzycowego (IGT, IFG lub zespół metaboliczny), kontrolę powinno się przeprowadzać wnikliwiej. Jeśli odnotuje się wzrost glikemii oraz nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć wdrożenie farmakoterapii i wprowadzenie większych zmian stylu życia.

Dalsze postępowanie zależy od oceny indywidualnego ryzyka każdego pacjenta na podstawie stwierdzanych nieprawidłowości takich parametrów, jak: glikemia, stężenie lipidów, ciśnienie tętnicze krwi czy wywiad rodzinny. Podsumowując, monitorowanie pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, mające na celu wczesne wykrycie pogorszenia tolerancji glukozy, obejmuje: coroczny pomiar glikemii na czczo i hemoglobiny A_{1c} , u osób, u których podejrzewa się postęp choroby, także test obciążenia glukozą (pomiar glikemii 2h po podaniu glukozy) oraz ewentualnie inne badania. Dodatkowo należy wykonywać badanie w kierunku mikroalbuminurii, stężenia lipidów na czczo oraz pomiar ciśnienia tętniczego co najmniej raz w roku. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (spełniających co najmniej dwa kryteria: nieprawidłowa tolerancja glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo lub zespół metaboliczny) badania kontrolne należy przeprowadzać częściej.

W przyszłości być może oznaczanie biomarkerów lub markerów genetycznych pozwoli na bardziej celowane postępowanie, a u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka może nawet na wdrożenie stosownej farmakoterapii.

Analiza efektywności kosztów leczenia stanu przedcukrzycowego

Analiza efektywności kosztów zapobiegania cukrzycy była przeprowadzana w kontekście kilku różnych interwencji klinicznych. W analizach odnoszono ponoszone koszty terapii do jej efektów, a wyniki zdrowotne wyrażano za pomocą wskaźnika QALY (*quality-adjusted life years*) oceniającego długość życia z uwzględnieniem jego jakości. Szczególnie bogatym źródłem danych pozwa-

lających na ocenę zasadności ekonomicznej wdrożenia zmian stylu życia lub włączenia metforminy w prewencji rozwoju cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy stało się badanie DDP.²⁸ Centers for Disease Control and Prevention oraz Research Triangle Institute International przeprowadziły analizy efektywności kosztów przy zastosowaniu modelu symulacji Markowa. W modelu tym pacjenta poddawano obserwacji od momentu wykrycia nieprawidłowej tolerancji glukozy do końca życia, stosowano pomiary jakości życia oraz kosztów interwencji zgodnie z danymi DPP, zakładano 10-letni okres między wystąpieniem nieprawidłowej tolerancji glukozy a rozwojem cukrzycy i ostatecznie oceniano wskaźniki powikłań chorób naczyniowych na podstawie wyników UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Wykazano, że metformina opóźnia rozwój cukrzycy o 3 lata w porównaniu z placebo oraz zmniejsza łączne ryzyko rozwoju cukrzycy o 8% po 30 latach, podczas gdy zmiana stylu życia odrazała ujawnienie się cukrzycy o 11 lat i zmniejszała o 20% łączne ryzyko rozwoju tej choroby. Zmiana stylu życia prowadziła do wzrostu QALY o 0,57 netto w porównaniu z placebo przy wzroście kosztów o 635 dolarów netto na osobę, co daje koszt w wysokości 1124 dolarów na QALY. Wartość ta jest podobna jak w przypadku powszechnie akceptowalnych interwencji stosowanych w innych schorzeniach. Stanowi to jedynie 1-10% kosztów w przeliczeniu na QALY poniesionych na leczenie przeciwnadciśnieniowe, koronaroplastykę i leczenie hipercholesterolemii.

W innym badaniu analizującym dane pochodzące z DPP przy użyciu modelu Archimedes przewidywano wskaźniki skuteczności i powikłań na podstawie danych pacjentów z organizacji Kaiser Permanente, obserwacji epidemiologicznych oraz badań klinicznych.¹⁹ Badacze ustalili, że koszt w przeliczeniu na QALY był znacznie wyższy dla zmiany stylu życia (143 tys. dolarów) na QALY; tak wysoki szacowany koszt można wytłumaczyć licznymi rozbieżnościami w przyjętych założeniach (np. przyjęto, że hemoglobina A_{1c} o stałej wartości 7% wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia powikłań w przeciwieństwie do oceny wzrostu stężenia hemoglobiny A_{1c} , jak to przyjęto w UKPDS²⁹). Wspomniani autorzy stwierdzają, że modyfikacja stylu życia w grupie pacjen-

tów wysokiego ryzyka może przynieść oszczędności (w porównaniu z brakiem jakichkolwiek interwencji) na przestrzeni 30 lat, pod warunkiem że uda się ograniczyć roczne koszty interwencji do ok. 100 dolarów lub działania te będą skierowane do grup, a nie indywidualnych pacjentów. Można także rozważyć stosowanie leków generycznych.

Wnioski

Osoby ze stanem przedcukrzycowym są zagrożone rozwojem cukrzycy oraz powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Celem leczenia jest zapobieganie pogorszeniu tolerancji glukozy i modyfikacja innych czynników ryzyka, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia. Podstawę postępowania stanowi modyfikacja stylu życia, natomiast farmakoterapia powinna być rozważana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których bilans zysków i strat związanych z takim leczeniem jest korzystny. U osób z grupy niskiego ryzyka, u których modyfikacja stylu życia jest nieskuteczna, oraz w grupie pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie leków takich jak metformina lub akarboza. Cele w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są takie jak w przypadku pacjentów chorych na cukrzycę. Badania nad skutkami zdrowotnymi wzmoczonej kontroli wymienionych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pozwolą zapewne wyjaśnić znaczenie postępowania w stanie przedcukrzycowym.

Oświadczenie

Dr Garber wygłasza wykłady dla firm GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Merck oraz Daiichi Sankyo. Jest również konsultantem firm GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Merck oraz Roche. Nie zgłoszono żadnego innego konfliktu interesów.

Adres do korespondencji: Morali D. Sharma, MD Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Baylor College of Medicine, 1709 Dryden, Suite 1000, Houston, TX 77030, USA. E-mail: msharma@bcm.edu

© 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 Medicine 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:

- Centers for Disease Control. Number of people with diabetes increases to 24 million [press release]. Available at <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080624.htm>. Accessed July 21, 2008.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. AusDiab Study Group: Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:315-321.
- Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-743. (Published erratum appears in *Lancet* 2008;371:1838.)
- International Diabetes Federation: Diabetes Atlas: Prevalence. Available at <http://www.eatlas.idf.org>. Accessed August 1, 2008.
- American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31:596-615. (Published erratum appears in *Diabetes Care* 2008; 31:1271.)
- Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Available at http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/nfdfs_2007.pdf. Accessed July 30, 2008.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
- DREAM Trial Investigators, Dagenais GR, Gerstein HC, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-1014.
- AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1):1-68.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12-S54.
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-157.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003;26:3153-3159.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 2002;346:393-403.

15. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes 2005;54:1150-1156.
16. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. Endocr Pract 2006;12(Suppl 1):25-30.
17. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2008;14:933-946.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.
19. Ackermann RT, Marrero DG, Hicks KA, et al. An evaluation of cost sharing to finance a diet and physical activity intervention to prevent diabetes. Diabetes Care 2006;29:1237-1241.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. 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;27:155-161. (Published erratum appears in Diabetes Care 2004;27:856)
21. McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. Diabetes Care 2003;26:125-131.
22. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study Lancet 2006, 368:1660-1672. (Published erratum appears in Lancet 2006, 368:1650.)
23. Mitchell PB, Morris MJ. Depression and anxiety with rimonabant. Lancet 2007;370:1671-1672.
24. Utzschneider KM, Tong J, Montgomery B, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves beta cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. Diabetes Care 2008;31:108-113.
25. Rosenbaum M, Nonas C, Weil R, et al. El Camino Diabetes Prevention Group: School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body in junior high school students J Clin Endocrinol Metab 2007;92:504-508.
26. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al.; American Heart Association, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing: Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2007;115:1948-1967.
27. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122:198-208.
28. Herman WH, Hoerger TJ, Brande M, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Diabetes Prevention Program Research Group. Ann Intern Med 2005;142:323-332.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412.



Komentarz:
prof. dr hab. med. Bogna Wierusz-Wysocka
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Doświadczeni lekarze, zwłaszcza kardiologowie i diabetologowie, nie mają wątpliwości, że pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej we wczesnych stadiach nie można pozostawić bez opieki medycznej. Wiadomo bowiem, że zarówno hiperglikemia, jak i hiperinsulinemia, typowe dla tego etapu rozwoju cukrzycy, mają negatywny wpływ na komórki ściany naczyniowej. Hiperglikemia, nawet niewielkiego stopnia, zaburza prawidłową czynność komórek śródbłonka, komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów poprzez indukowanie mitochondrialnego stresu oksydacyjnego. Powoduje on aktywację wielu układów kinaz szlaków sygnałowych (PKC, p70SK, SAPK, JNK, p38 MAPK). Pogarsza także przepływ krwi w obrębie mikrokrążenia, wywołując stan miejscowej hipoksji. W warunkach niedotlenienia z komórek śródbłonka uwalniany jest czynnik indukowany hipoksją-1 (HIF-1 – *hypoxia induced factor-1*) oraz czynnik wzrostu śródbłonka (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) odpowiedzialne za zwiększoną przepuszczalność ściany naczyniowej i za nowotworzenie naczyń (angiogeneza). Hiperinsulinemia z kolei działa aterogennie poprzez aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z re-

ceptorem insulinowym oraz z receptorem dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1 – *insulin-like growth factor*). W następstwie tych zjawisk w obrębie ściany naczyniowej rozwija się proces zapalny prowadzący do przyspieszonego powstawania zmian miażdżycowych.

Hiperinsulinemii przypisuje się ostatnio również istotną rolę w rozwoju wielu postaci nowotworów. Chociaż insulina jest dość słabym mitogenem, nasila działanie innych czynników wzrostu poprzez farnetylację białek Ras błony komórkowej. Na drodze tych mechanizmów promuje wzrost komórek i ich podziały, zwiększa ich migrację, hamując równocześnie apoptozę. Zjawiska te są szczególnie wyraźne, gdy hiperinsulinemii towarzyszy insulinooporność tkanek obwodowych. Dlatego też wczesne rozpoznanie stanu przedcukrzycowego (hiperinsulinemia endogenna i insulinooporność) oraz podejmowanie działań prewencyjnych już na tym etapie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wydają się niezwykle ważne. Wdrożenie wówczas działań, najpierw modyfikacji stylu życia, potem farmakoterapii, powinno przynieść w przyszłości wymierne korzyści kliniczne i ekonomiczne.

Nie ma jednak nadal konkretnych zaleceń dotyczących farmakoterapii wczesnych etapów zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jako zasadniczy argument przeciw takiemu postępowaniu, oprócz aspektów ekonomicznych, podaje się wyniki badania DPP (Diabetes Prevention Program). Wykazało ono bowiem, że zmiana stylu życia daje bardziej wymierne korzyści w zakresie redukcji ryzyka cukrzycy niż farmakoterapia za pomocą metforminy. Dowiedzono także, że postępowanie zachowawcze jest tańsze i stanowi tylko 1-10% kosztów związanych z leczeniem hipotensyjnym, hipolipemizującym czy inwazyjnym. W tej sytuacji droższa farmakoterapia nie znajduje uzasadnienia.

W ramach leczenia nadciśnienia tętniczego czy dyslipidemii, także w początkowym okresie, zaleca się zmianę stylu życia,

nikt jednak nie kwestionuje potrzeby wdrożenia wczesnej farmakoterapii u pacjentów, u których zmiana stylu życia nie przynosi w tym zakresie wymiernych rezultatów. Podkreśla się wręcz, że wczesna, skuteczna farmakoterapia zmniejsza koszty leczenia powikłań ze strony układu krążenia. Trudno więc zrozumieć brak podobnych zaleceń dotyczących terapii normalizującej glikemię w okresie stanu przedcukrzycowego, pomimo obecności w tej grupie chorych co najmniej trzech dodatkowych czynników aterogennych (hiperinsulinemia, insulinooporność, brzuszne nagromadzenie tkanki tłuszczowej). Aktualne rekomendacje dotyczące zaburzeń gospodarki węglowodanowej uwzględniają farmakoterapię dopiero po rozpoznaniu cukrzycy typu 2, a więc po co najmniej 10 latach szkodliwego wpływu hiperglikemii stanu przedcukrzycowego na ścianę naczyń krwionośnych. Powoduje to, że u ponad 50% osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 stwierdza się już obecność powikłań naczyniowych. Jest to zrozumiałe, ponieważ tak samo trudno zmienić nawyki u osoby otyłej z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jak u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią. W pierwszym jednak przypadku farmakoterapię włącza się z opóźnieniem, w dwóch pozostałych natomiast rekomenduje się jak najwcześniejsze jej rozpoczęcie.

Dziś wiadomo, że powikłania związane z otyłością i jej konsekwencjami metabolicznymi rozwijają się późno. Ostatnio wykazano, że częstość rozwoju np. nowotworu piersi u kobiet po przekwitaniu jest związana nie tyle z aktualną nadmierną masą ciała, lecz z jej przyrostem od okresu dojrzewania. Niehigieniczny tryb życia we wczesnym dzieciństwie i w młodości (spożywanie pokarmów tłuszczowo-węglowodanowych, brak aktywności fizycznej) prowadzi do zwiększenia sekrecji insuliny, przyrostu tkanki tłuszczowej, a dopiero później indukuje rozwój niealkoholowego stłuszczenia wątroby i insulinooporności tkanki mięśniowej. Hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia to dalsze następstwa nieprawidłowych nawyków żywieniowych z okresu młodości, które w kolejnym okresie życia doprowadzają do występowania często groźnych dla życia powikłań, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, stopa cukrzycowa, ślepota, niewydolność nerek czy nowotwór. Nie można więc podejmować działań prewencyjnych dopiero na

etapie występowania zaburzeń metabolicznych lub hemodynamicznych. Jeśli mają być one skuteczne, powinno się je wprowadzać we wczesnym okresie życia. Przekonanie, że trwale można zmienić styl życia osób po 55. r.ż., u których najczęściej pojawiają się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, jest błędne. Dobitnie przekonuje o tym badanie DPP, doskonale przygotowane pod względem fachowego doradztwa w zakresie żywienia i wysiłku fizycznego. Tylko niespełna 10% jego uczestników utrzymało prozdrowotny styl życia przez 3 lata. Trudno więc oczekiwać lepszych rezultatów w polskich warunkach, w społeczeństwie zupełnie nieprzygotowanym do dbania o własne zdrowie, mającym ograniczony dostęp do obiektów sportowo-rekreacyjnych. Dlatego też u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 lub chorób układu krążenia, a także u osób z niskim ryzykiem rozwoju tych chorób, jeśli modyfikacja stylu życia jest nieskuteczna, należy jak najwcześniej zastosować farmakoterapię z wykorzystaniem metforminy lub akarbozy. Wymaga to jednak zrozumienia wagi problemu stanu przedcukrzycowego przez decydentów ochrony zdrowia i zatwierdzenia wskazań do stosowania odpowiednich leków w okresie poprzedzającym ujawnienie się cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo:

1. Wierusz-Wysocka B. Związki patogenetyczne między mikro- i makroangiopatią cukrzycową. Nowe spojrzenie na patogenezę makroangiopatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna* 2009;10(5):173-179.
2. Drazin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or „frenemy”? *Diabetologia* 2010;53:229-33.
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. *NEJM* 2002;346:393-99.
4. Toumilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001;344:1343-52.
5. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract* 2006;12(Suppl 1):25-30.
6. American Diabetes Association – Treatment Goals and Recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;32(suppl1):1-98.
7. Ackermann RT, Marrero DG, Hicks KA, et al. An evaluation of cost sharing to finance a diet and physical activity intervention to prevent diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1237-1241.
8. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Diabetes Prevention Program Research Group. *Ann Intern Med* 2005;142:323-332.