

PREDIABETES – SUMA WSZYSTKICH RYZYK JAKIE NIESIE STAN PRZEDCUKRZYCOWY

Opracowanie:

prof. dr hab. med. Mariusz Dąbrowski

Uniwersytet Rzeszowski. Kolegium Nauk Medycznych, Zakład Patofizjologii Człowieka

MERCK

DiabNewsletter

Stan przedcukrzycowy (ang. *prediabetes*) jest definiowany jako wartości glikemii (lub odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}), które już nie mieszczą się w granicach normy, ale jeszcze nie spełniają kryteriów diagnostycznych cukrzycy. Stąd jest też określany (np. przez WHO – *World Health Organization*) jako pośrednia hiperglikemia (ang. *intermediate hyperglycemia*) [1].

Pomimo że zaburzenia przemiany węglowodanów stanowią *continuum*, ustalenie określonych punktów odcięcia jest niezbędne, także z formalno-prawnego punktu widzenia (orzecznictwo, refundacja leków itp.). Próg odcięcia dla rozpoznania cukrzycy nie budzi wątpliwości, gdyż jest określony w oparciu o wzrost ryzyka powikłań mikronaczyniowych (retinopatii) powyżej określonego progu glikemii na czczo, w teście obciążenia glukozą, lub odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}, i tutaj towarzystwa naukowe wykazują pełną zgodność. Różnice pojawiają się przy określeniu granicznych wartości glikemii i HbA_{1c} dla *prediabetes*. Przedstawione są one w poniższej tabeli [1-4].

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stanu przedcukrzycowego wg PTD, ADA, WHO / IDF oraz IEC [1-4].

Zalecenia	IFG (impaired fasting glucose – nieprawidłowa glikemia na czczo)	IGT (impaired glucose tolerance – nieprawidłowa tolerancja glukozy)	HbA _{1c}
PTD	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	–
ADA	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)
WHO / IDF	110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	–
IEC (2009)	–	–	6,0-6,4% (42-46 mmol/mol)

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; ADA – American Diabetes Association (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne); WHO – World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia); IDF – International Diabetes Federation (Światowa Federacja Cukrzycowa); IEC – International Expert Committee (Międzynarodowy Komitet Ekspertów)

Odsetek osób ze stanem przedcukrzycowym rośnie wraz z wiekiem, jednak jest on różny w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych. W oparciu o kryteria ADA/PTD przekracza 40% w populacji osób w wieku

≥65 lat, zaś w oparciu o kryteria WHO/IDF odsetek ten jest ponad 2-krotnie mniejszy [5]. Często osoby te nie są świadome istnienia tego zaburzenia – w obserwacji własnej 86% kobiet w wieku ≥65 lat, u których stwierdzono IFG i/lub IGT, nie wiedziało, że ma zaburzoną przemianę glukozy [6]. Pacjenci z *prediabetes* charakteryzują się też zazwyczaj określonymi parametrami antropometryczno-metabolicznymi – w porównaniu z populacją z prawidłową przemianą glukozy mają wyższy indeks masy ciała, obwód talii, częściej zaburzony lipidogram (niskie stężenie HDL-cholesterolu, podwyższone stężenie triglicerydów), czy gorszą funkcję nerek [6,7].

Jest rzeczą ogólnie akceptowaną, że stan przedcukrzycowy, jak zresztą sama nazwa wskazuje, jest swoistym preludium do rozwoju jawnej cukrzycy. Ale czy jest to jedyne zagrożenie związane z glikemią „zawieszoną” pomiędzy normą, a cukrzycą? Spróbujmy przeanalizować konsekwencje *prediabetes* i zastanowić się, które punkty odcięcia w zakresie glikemii na czczo i HbA_{1c} lepiej identyfikują ryzyko zdrowotne związane z obecnością hiperglikemii.

Prediabetes i progresja do cukrzycy

Ryzyko progresji od stanu przedcukrzycowego do cukrzycy zależy od definicji *prediabetes*. W metaanalizie Richtera i wsp. opublikowanej w 2018 r. najwyższy współczynnik ryzyka progresji do cukrzycy miały osoby z HbA_{1c} 6,0-6,4% (Tabela 2).

Tabela 2. Współczynnik hazardu progresji do cukrzycy w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych stanu przedcukrzycowego wg [8].

Kryterium	Współczynnik hazardu, HR (hazard ratio)	95% przedział ufności
IFG 100-125 mg/dl	4,32	2,61-7,12
IFG 110-125 mg/dl	5,47	3,50-8,54
IGT	3,61	2,31-5,64
IFG + IGT	6,90	4,15-11,45
HbA _{1c} 5,7-6,4%	5,55	2,77-11,12
HbA _{1c} 6,0-6,4%	10,10	3,59-28,43

45-letnia kobieta z *prediabetes* zdiagnozowanym w oparciu o kryteria WHO/IDF ma 80% prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy w ciągu dalszego trwania życia, natomiast przy kryteriach ADA/PTD niespełna 60%. 45-letni mężczyzna ma odpowiednio ok. 62% i 42% prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy [5]. Fenotypowymi predyktorami progresji od *prediabetes* do jawnej cukrzycy jest obecność otyłości trzewnej, stłuszczenia wątroby oraz zaburzeń sekrecji insuliny bądź insulinooporności [7]. We własnym badaniu, w czasie 6,5-letniej obserwacji, cukrzyca rozwinęła się u 31,6% kobiet z *prediabetes*. Co interesujące, jednym ze znamienych predyktorów powstania cukrzycy była mniejsza (< 18 mm) średnica aorty brzusznej (co może być traktowane jako pośredni marker sztywności naczyń) [9].

Prediabetes i układ krążenia

Stan przedcukrzycowy i związane z nim zaburzenia metaboliczne: hiperglikemia, nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej, lipoliza i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz aktywacja osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) są źródłem stresu oksydacyjnego, co generuje powstanie „tłącego” się ogólnoustrojowego stanu zapalnego, insulinooporności, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i pro-koagulacyjnych zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynolizy [10]. Obwodowa insulinooporność w *prediabetes* wynika też po części z zaburzeń przepływu włóśniakowego i utrudnionego dostępu insuliny do włókien mięśniowych, co prowadzi do upośledzonego wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe [11]. Opublikowana w 2020 r. w BMJ metaanaliza Cai i wsp. wskazuje na zwiększone ryzyko choroby wieńcowej u osób z *prediabetes* w całym zakresie IFG, natomiast ryzyko udaru mózgu jest znamiennie podwyższone tylko u osób z glikemią na czczo w zakresie 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l), ale nie w zakresie 100-109 mg/dl (5,6-6,05 mmol/l) [12]. Jednakże ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z *prediabetes*, które nie mają dyslipidemii ani nadciśnienia, nie różni się istotnie od osób z prawidłową tolerancją glukozy [13]. W badaniu Sardu i wsp. stosowanie metforminy u osób z *prediabetes* i stabilną chorobą wieńcową znamiennie poprawiało przepływ wieńcowy w odpowiedzi na acetylocholinę, w porównaniu z pacjentami niestosującymi metforminy [14].

Prediabetes i nerki

W dużym irańskim badaniu kohortowym (n = 5486) stan przedcukrzycowy nie wykazał znamiennego związku z przewlekłą chorobą nerek (PChN) [15]. Jednak meta-

analiza opublikowana w roku 2016 wykazała nieznacznie (o 11%), ale znamiennie wyższe ryzyko PChN u osób ze stanem przedcukrzycowym [16].

Prediabetes i zaburzenia poznawcze

Na podstawie danych prawie 450 tys. pacjentów z brytyjskiego Biobanku stwierdzono znamiennie częstsze występowanie otępienia u osób z cukrzycą i *prediabetes* w porównaniu z osobami z prawidłową tolerancją glukozy, aczkolwiek w drugim przypadku dotyczyło to tylko otępienia na tle naczyniowym, a nie typu alzheimerowskiego [17]. Wydaje się, że w przypadku *prediabetes* jest to w większym stopniu spowodowane insulinoopornością niż samym wzrostem glikemii [18].

Prediabetes i nowotwory złośliwe

Opublikowana w 2014 r. metaanaliza kilku badań oceniających związek pomiędzy stanem przedcukrzycowym a ryzykiem nowotworów złośliwych wykazała nieznacznie, znamiennie wyższe (o 11%) ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nowotworu złośliwego u osób z *prediabetes* w porównaniu z osobami z prawidłową tolerancją glukozy. Jeśli chodzi o lokalizację nowotworów, znamienny związek wykazano dla raka żołądka, jelita grubego, wątroby, trzustki, piersi i macicy [19]. Duże, opublikowane w bieżącym roku badanie kohortowe przeprowadzone w Japonii wśród ponad 60 tys. osób w wieku produkcyjnym wykazało ponad 2-krotnie wyższe ryzyko zgonu z powodu nowotworu u osób z *prediabetes* (n = 24 143) w porównaniu z populacją z normoglikemią (n = 33 990). Co ciekawe, ryzyko to było wyższe przy zastosowaniu kryteriów ADA/PTD niż WHO/IDF, było też wyższe niż ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych [20]. Oczywiście ważnym kontrybutorem tego ryzyka jest otyłość, z którą wiąże się zwykle hiperinsulinemia, „tłący się” stan zapalny, zwiększone stężenie hormonów płciowych (estrogeny), które są czynnikami ryzyka powstania i progresji nowotworów złośliwych [21].

Podsumowanie

Jak widać stan przedcukrzycowy to nie tylko trochę podwyższona glikemia, ale też cały szereg zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, które wespół z hiperglikemią mogą prowadzić do szeregu negatywnych skutków zdrowotnych wliczając w to ryzyko przedwczesnego zgonu. Do skutków klinicznych związanych z obecnością *prediabetes* zalicza się zwiększone ryzyko:

- Progresji do cukrzycy
- Incydentów sercowo-naczyniowych
- Rozwoju niewydolności nerek
- Wystąpienia zaburzeń poznawczych
- Zapadalności na nowotwory i zgonu z ich powodu

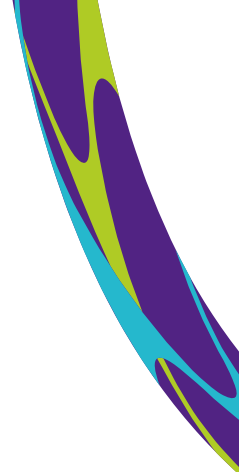
Pytanie brzmi – czy możemy tym negatywnym skutkom zapobiegać? Jeśli chodzi o progresję do cukrzycy, to – jak pokazują badania *Finnish Diabetes Prevention Study* oraz amerykańskie badanie *Diabetes Prevention Program* (DPP) – można zapobiec tej progresji [22,23]. Najlepszy efekt uzyskano dzięki intensywnej terapii behawioralnej, ale w badaniu DPP także metformina znacząco, o 33% zredukowała ryzyko powstania cukrzycy. **Najlepsze efekty metforminy wykazała w grupie osób poniżej 60. roku życia, z BMI ≥ 35 kg/m², a także u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej [24]. W związku z tym, u takich osób, zarówno PTD, jak też ADA zalecają oprócz interwencji behawioralnej, także zastosowanie metforminy (dawkę stosowaną w badaniu DPP było 2x dziennie 850 mg) [24,25].** Jak dowodzą subanalizy ostatnich badań z użyciem inhibitorów sodowo-glukozowego kotransportera glukozy typu 2, także leki z tej klasy zmniejszały ryzyko powstania cukrzycy u osób z *prediabetes* chorujących na niewydolność serca [26].

Do zapamiętania

- Rozpowszechnienie stanu przedcukrzycowego jest duże, a ogromna większość przypadków pozostaje niezdiagnozowana
- Wskazuje to na potrzebę aktywnego skriningu w celu wczesnego rozpoznania tego zaburzenia, które może prowadzić do szeregu negatywnych skutków zdrowotnych
- *Prediabetes* jest stanem odwracalnym i odpowiednia interwencja terapeutyczna może zapobiec progresji do cukrzycy, a nawet przywrócić prawidłowy metabolizm glukozy
- Podstawową interwencją jest terapia behawioralna, ale u osób poniżej 60 roku życia, z otyłością II stopnia oraz u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej zastosowanie metforminy znacząco redukuje ryzyko progresji *prediabetes* do cukrzycy, co znalazło odzwierciedlenie w zaleceniach towarzystw naukowych.

Bibliografia

1. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006
2. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2022; 2 (1):9-12
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl.1):S17-S38
4. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-1334
5. van Herpt TTW, Ligthart S, Leening MJG, et al. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8:e001529. doi:10.1136/bmjdr-2020-001529
6. Dereziński T, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Uruska A, Dąbrowski M. Antropometryczne, metaboliczne i kliniczne czynniki związane z występowaniem cukrzycy i stanu przedcukrzycowego u kobiet w wieku 65-74 lat, mieszkających w centralnej Polsce. *Diabetologia Prakt.* 2019; 5(5):265-275
7. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(9): 789-798
8. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD012661
9. Dereziński T, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Uruska A, Dąbrowski M. Abdominal aorta diameter as a novel marker of diabetes incidence risk in elderly women. *Sci Rep.* 2020; 10:13734
10. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikołajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019; 70(6):10.26402/jpp.2019.6.01
11. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res.* 2018; 122(8):1135-1150
12. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m2297
13. Hashemi Madani N, Ismail-Beigi F, Poustchi H, et al. Impaired fasting glucose and major adverse cardiovascular events by hypertension and dyslipidemia status: the Golestan cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1):113
14. Sardu C, Paolisso P, Sacra C, et al. Effects of Metformin Therapy on Coronary Endothelial Dysfunction in Patients With Prediabetes With Stable Angina and Nonobstructive Coronary Artery Stenosis: The CODYCE Multicenter Prospective Study. *Diabetes Care.* 2019; 42(10):1946-1955
15. Parizadeh D, Rahimian N, Akbarpour S, Azizi F, Hadaegh F. Sex-specific clinical outcomes of impaired glucose status: A long follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(10):1080-1091
16. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016; 33(12):1615-1624

- 
17. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(3):246-255
 18. Willmann C, Brockmann K, Wagner R, et al. Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(2):e001741
 19. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014; 57(11):2261-2269
 20. Islam Z, Akter S, Inoue Y, et al. Prediabetes, Diabetes, and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Working Population: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Diabetes Care.* 2021; 44(3):757-764
 21. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine.* 2017; 56(2):231-239
 22. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26(12): 3230-3236
 23. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
 24. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl.1):S39-S45
 25. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2022; 2(1):13
 26. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021; 44(2):586-594