

METFORMINA W PREWENCJI CUKRZYCY – NAJNOWSZE DANE

Opracowanie:

dr n.med. Jerzy Hohendorff

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

MERCK

DiabNewsletter

Wstęp

Cukrzyca, z uwagi na rozpowszechnienie, jest uznawana za epidemię XXI wieku. Szacuje się, że w 2021 roku na świecie na cukrzycę chorowało 537 mln osób, a nieprawidłowa tolerancja glukozy dotyczyła 541 mln osób w wieku 20-79 lat. W Polsce z cukrzycą zmagają się ok. 2,7 mln osób, natomiast osób ze stanem przedcukrzycowym 3,2 mln. Długotrwałe utrzymywanie się hiperglikemii skutkuje rozwojem przewlekłych powikłań mikro- i makronaczyniowych, które w zaawansowanym stadium prowadzą do zawału serca, udaru mózgu, ślepoty, choroby nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego, amputacji kończyn dolnych. Powikłania cukrzycy istotnie pogarszają jakość życia i są związane z przedwczesną śmiercią. Wszystko to wskazuje na konieczność prowadzenia badań screeningowych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz prewencji cukrzycy.

Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych z cukrzycą 2022 rekomenduje wykonanie badań przesiewowych przy braku występowania objawów cukrzycy i braku obecności czynników ryzyka (Tabela 1) raz na 3 lata u osób powyżej 45. roku życia. W przypadku występowania czynników ryzyka badanie przesiewowe należy wykonać raz do roku.

Tabela 1.

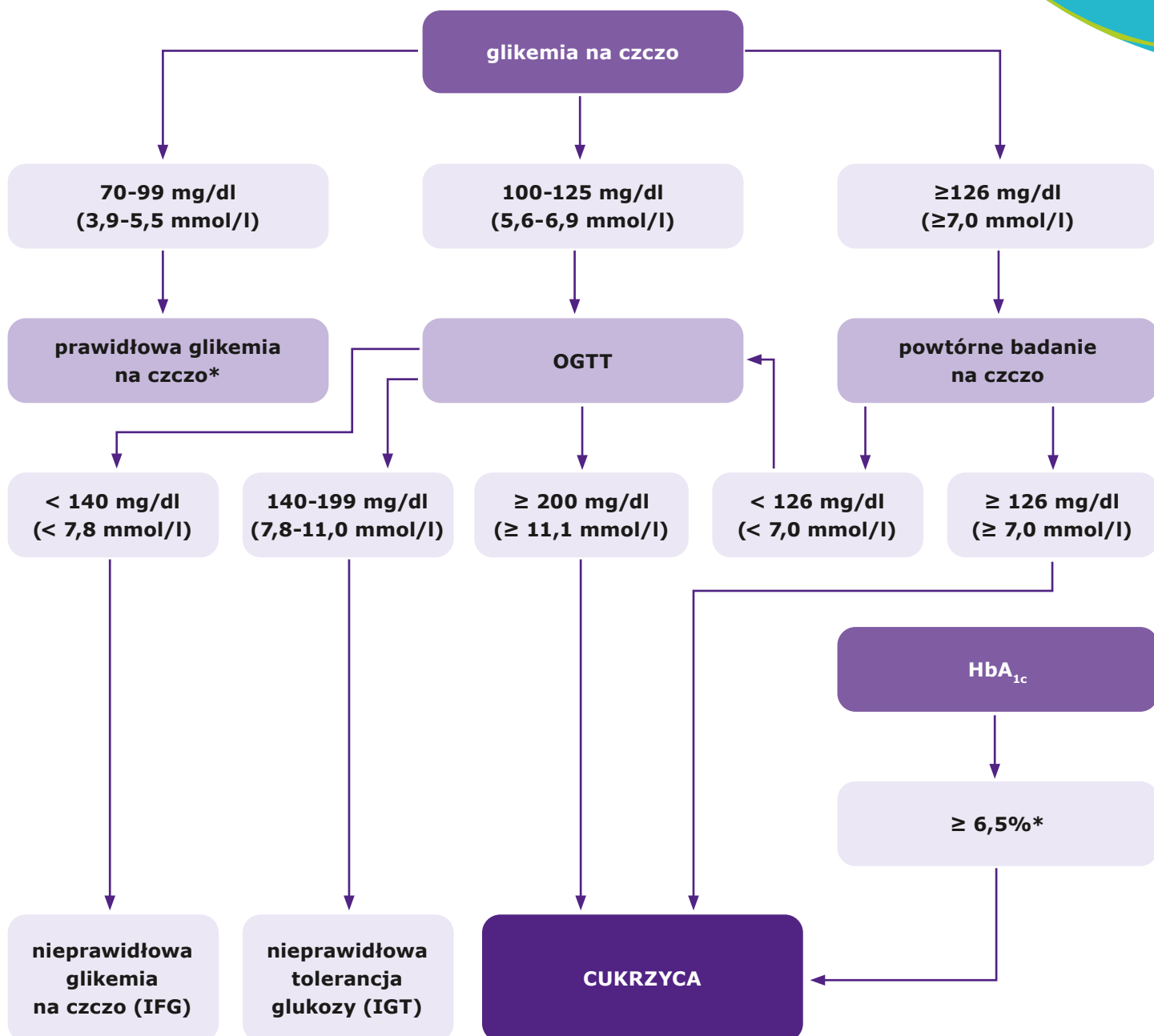
Czynniki ryzyka cukrzycy typu 2

- nadwaga/otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- obwód w tali $\geq 80 \text{ cm}$ (kobiety), $\geq 94 \text{ cm}$ (mężczyźni)
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (krewni I stopnia)
- mała aktywność fizyczna
- grupa środowiskowa lub etniczna częściej narażona na cukrzycę
- stan przedcukrzycowy w wywiadzie
- przebyta cukrzyca ciążowa
- urodzenie dziecka o masie ciała $> 4 \text{ kg}$
- nadciśnienie tętnicze ($CTK \geq 140/90 \text{ mmHg}$)
- dyslipidemia ($HDL < 1,0 \text{ mmol/l}$ i/lub $TG > 1,7 \text{ mmol/l}$)
- zespół policystycznych jajników (PCOS)
- choroba sercowo-naczyniowa

Badania diagnostyczne, które można wykonać obejmują oznaczenie glikemii przygodnej, glikemii na czczo, doustny test tolerancji glukozy oraz HbA_{1c} . Schemat wykonywania badań diagnostycznych przedstawiono na Rycinie 1.

W przypadku oznaczenia glikemii przygodnej, jeśli występują objawy, a glikemia wynosi $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$, wówczas należy rozpoznać cukrzycę, w przeciwnym wypadku skierować pacjenta na oznaczenie glikemii na czczo; podobnie, jeśli nie występują objawy cukrzycy należy wykonać oznaczenie na czczo. W aktualnych Zaleceniach PTD jednorazowe oznaczenie HbA_{1c} również może posłużyć do diagnozowania cukrzycy, podstawą do rozpoznania cukrzycy jest $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Rycina 1. Algorytm badań przesiewowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej



*Przy prawidłowej glukemii na czczo lub HbA_{1c} <6,5% i uzasadnionym podejrzeniu występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy wskazane jest wykonanie OGTT.

Prewencja cukrzycy

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mają charakter ciągły – zanim dojdzie do rozwoju cukrzycy, można rozpoznać stan przedcukrzycowy (*prediabetes*): nieprawidłową glukemię na czczo i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy. Stan przedcukrzycowy wiąże się z wysokim ryzykiem progresji do cukrzycy typu 2. Naturalnie, u osób z *prediabetes* ryzyko konwersji do cukrzycy jest znacznie większe niż u osób z normoglikemią. **Roczne ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u osób z IFG jest około 5-krotnie większe, a u osób z IGT 6-krotnie większe niż u osób z prawidłowym metabolizmem glukozy. W przypadku współistnienia obu tych zaburzeń ryzyko rozwoju cukrzycy zwiększa się 12-krotnie.** Wykazano, że w ciągu 6-8 lat u 1/3 osób

ze stanem przedcukrzycowym rozwinie się cukrzyca, u 1/2 nadal występować będzie stan przedcukrzycowy, a u 1/2 dojdzie do jego ustąpienia. Warto zaznaczyć, że już na etapie *prediabetes* można stwierdzić występowanie typowych przewlekłych powikłań cukrzycy – retinopatii czy polineuropatii (Tabela 2). Należy jednak zaznaczyć, że nasilenie tych zmian jest niewielkie. U osób z *prediabetes* częściej rozpoznaje się również choroby sercowo-naczyniowe niż u osób z normoglikemią. **Metaanaliza badań kohortowych Cai X. i wsp. z 2020 roku wykazała, że w okresie 9,8 lat obserwacji ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, choroby sercowo-naczyniowej i udaru mózgu jest odpowiednio o 13%, 16% i 14% większe u osób z *prediabetes* niż u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.**

Tabela 2. Częstość występowania powikłań u osób z *prediabetes*

Powikłanie	Częstość występowania w <i>prediabetes</i>
Retinopatia	8,1%
Przewlekła choroba nerek	17,7%
Neuropatia autonomiczna	11,0%
Polineuropatia obwodowa	11,9%

Stan przedcukrzycowy jest częściowo odwracalnym zaburzeniem metabolizmu glukozy, jego wczesne wykrycie i skuteczne leczenie powinny się przyczynić do opóźnienia rozwoju cukrzycy typu 2 i tym samym opóźnienia wystąpienia jej powikłań. W przypadku stwierdzenia stanu przedcukrzycowego pierwszym etapem postępowania jest wdrożenie postępowania niefarmakologicznego – modyfikacji stylu życia. Zalecane jest regularne spożywanie posiłków. Równocześnie powinno się stosować umiarkowany wysiłek fizyczny – przynajmniej 150 minut tygodniowo, czyli przynajmniej 30 minut dziennie przez 5 dni w tygodniu. Postępowanie niefarmakologiczne w stanie przedcukrzycowym może jednak okazać się niewystarczające. W takiej sytuacji celem prewencji rozwoju cukrzycy typu 2 należy rozpocząć leczenie farmakologiczne.

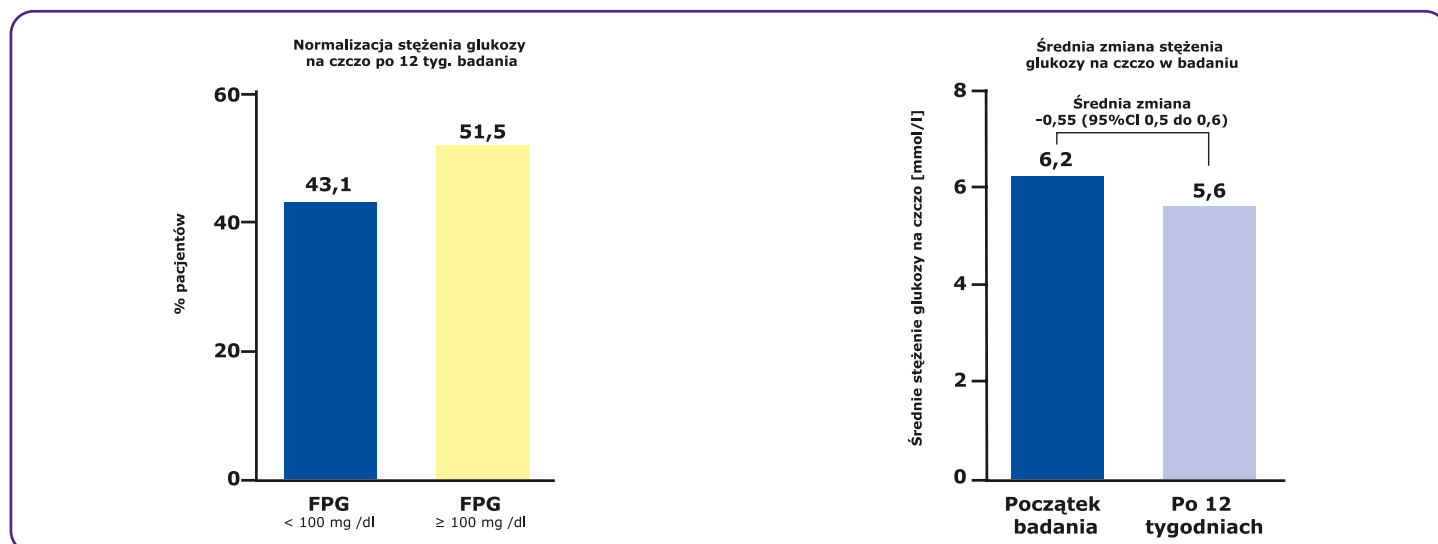
W tym kontekście należy zadać pytanie jaką wdrożyć terapię i które grupy pacjentów z takiej interwencji uzyskają największą korzyść.

Kluczowym badaniem klinicznym z randomizacją odpowiadającym na postawione pytanie było badanie *Diabetes Prevention Program* (DPP). **W badaniu DPP wykazano,**

że wdrożenie postępowania behawioralnego (aktywność fizyczna min. 150 min/tyg.) lub zastosowanie metforminy w dawce 2 x 850 mg wiązało się z redukcją rozwoju cukrzycy odpowiednio o 58% i 31% w porównaniu do placebo. Po 15-latach opublikowano follow-up badania DPP – *Diabetes Prevention Program Outcome Study* (DPPOS), który potwierdził utrzymywanie się pozytywnego efektu interwencji zarówno behawioralnej, jak i metforminy. Korzyści z zwiększenia aktywności fizycznej uzyskują wszyscy pacjenci, bez względu na wiek. Terapia behawioralna (aktywność fizyczna, dieta) w prewencji cukrzycy ma podstawowe znaczenie.

Opublikowane analizy wskazują na konkretne grupy pacjentów, które uzyskają największą korzyść z zastosowanej interwencji farmakologicznej, co znajduje swoje odzwierciedlenie w Zaleceniach PTD. W *prediabetes*, szczególnie gdy IFG współistnieje z IGT, równocześnie z interwencją behawioralną należy rozważyć metforminę u osób z BMI ≥ 35 kg/m² i/lub poniżej 60. roku życia, jak również u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej. Sugerowana dawka metforminy na podstawie badania DPP to 2x 850 mg, co odpowiada dawce 1500 mg metforminy w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Dane naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia metforminą w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. W opublikowanym w 2020 r. badaniu wykazano zmniejszenie średniej wartości glikemii na czczo po 12 tygodniach stosowania metforminy XR oraz znaczne zwiększenie odsetka osób z prawidłową glikemią na czczo (Rycina 2). **Równocześnie należy zaznaczyć, że pomimo rozpoznania stanu przedcukrzycowego, 74% pacjentów nie wprowadza zalecanych zmian w aktywności fizycznej i 60% pacjentów nie wprowadza zalecanych zmian diety.**

Rycina 2. Zmiana glikemii na czczo po 12 tygodniach stosowania metforminy w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu



Dane dotyczące FPG były dostępne dla 94,6% pacjentów

Warto podkreślić, że metformina jest substancją charakteryzującą się pleiotropowym działaniem – poza oczywistym działaniem hipoglikemizującym metformina wpływa na obniżenie stężenia triglicerydów oraz LDL cholesterolu oraz zwiększenie stężenia HDL cholesterolu oraz powoduje niewielką redukcję masy ciała.

Opublikowana w 2018 r. analiza dotycząca stosowania metforminy w *prediabetes* w USA wykazała, że zaledwie 1% osób z *prediabetes* otrzymywało metforminę. Odsetek ten jest zdecydowanie za mały w stosunku do osób, które uzyskałyby korzyść z interwencji farmakologicznej w *prediabetes*. Wydaje się, że również w Polsce ilość osób ze stanem przedcukrzycowym otrzymujących metforminę jest znacznie mniejsza w porównaniu do osób, które mogłyby z takiej interwencji skorzystać.

Pacjenci otrzymujący metforminę z powodu stanu przedcukrzycowego powinni mieć raz w roku przeprowadzoną weryfikację zaburzeń gospodarki węglowodanowej – oznaczenie glikemii na czczo/OGTT. Przed wykonaniem testu zaleca się odstawienie metforminy przynajmniej na tydzień.

Podsumowanie

Epidemia otyłości oraz cukrzycy typu 2 i związanych z nią powikłań przewlekłych, obniżonej jakości życia i przedwczesnej śmierci powoduje konieczność podjęcia wysiłków w celu wczesnego wykrywania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i opóźniania rozwoju cukrzycy. W prewencji cukrzycy podstawowe znaczenie ma wdrożenie interwencji nefarmakologicznej. W przypadku *prediabetes* oprócz zmian behawioralnych należy także rozważyć zastosowanie metforminy. Stan przedcukrzycowy jest to stan częściowo odwracalny, łatwy do rozpoznania i leczenia. Wdrożenie odpowiedniej interwencji, w tym metforminy, pozwala opóźnić rozwój cukrzycy typu 2 i związanych z nią powikłań przewlekłych.

Bibliografia

1. 2022 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*, 2022; 2(1):1-134
2. 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. Published 2020 Jul 15. doi:10.1136/bmj.m2297
3. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(11):866-875. doi:10.1016/S2213-8587(15)00291-0
4. Hostalek U, Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(3):397-401. doi: 10.1080/03007995.2019.1700360
5. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355:i5953. doi:10.1136/bmj.i5953
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. <https://www.diabetesatlas.org>
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
8. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J. Diabetes Complications* 2014 Jul-Aug; 28(4):482-487. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.02.008
9. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(4):673-682. doi:10.2215/CJN.07891109
10. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; (128):1-11.
11. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2003; 52(12):2867-2873. doi:10.2337/diabetes.52.12.2867
12. Tseng E, Yeh HC, Maruthur NM. Metformin Use in Prediabetes Among U.S. Adults, 2005-2012 [published correction appears in *Diabetes Care*. 2018 Mar 16;]. *Diabetes Care*. 2017; 40(7):887-893. doi:10.2337/dc16-1509
13. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):464-469. doi:10.2337/dc07-1796