

Stan przedcukrzycowy (ang. *prediabetes*) określamy jako nieprawidłową glikemię na czczo (ang. *impaired fasting glucose*, IFG) i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). Grupy ryzyka stanu przedcukrzycowego i cukrzycy obejmują istotny odsetek polskiej populacji, w tym również wielu pacjentów, którzy trafiają do gabinetów lekarzy rodzinnych. Jednak rozpoznanie stanu cukrzycowego może być utrudnione ze względu na fakt, że najczęściej przebiega on bezobjawowo. Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia stanu przedcukrzycowego ujęto w Tabeli 1. **Natomiast pacjenci, u których szczególnie możemy podejrzewać stan przedcukrzycowy, to osoby z otyłością trzewną (obwód talii: u kobiet ≥ 80 cm, u mężczyzn ≥ 94 cm),** ponieważ tkanka tłuszczowa trzewna jest głównym źródłem wolnych kwasów tłuszczowych i cytokin prozapalnych, które indukują insulinooporność prowadzącą do rozwoju stanu przedcukrzycowego, a następnie cukrzycy typu 2. Poza typowymi czynnikami ryzyka, należy także zwracać uwagę na obecność rogowacenia ciemnego (łac. *acanthosis nigricans*) w okolicy szyi, dołów pachowych. To bardzo istotny objaw kliniczny, który najczęściej świadczy o insulinooporności i w przypadku jego obecności powinno się zlecić badania w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy. Pacjent zgłaszający się z nieprawidłowymi wynikami badań dodatkowych: z cechami stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej we krwi, to również kandydat do przeprowadzenia badań w kierunku zaburzeń metabolizmu glukozy, ponieważ zwiększona zawartość tłuszczu w wątrobie świadczy o insulinooporności. Należy także podkreślić, że w przypadku prawidłowej glikemii na czczo, tzn. poniżej 100 mg/dl, u osób z grup ryzyka możemy zlecić wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy, z uwagi na fakt, że zgodnie z historią naturalną rozwoju cukrzycy typu 2 często wcześniej pojawia się hiperglikemia poposiłkowa (Wykres 1). Pozwoli to na wcześniejsze rozpoznanie IGT lub nawet cukrzycy.

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju stanu przedcukrzycowego

Czynniki ryzyka rozwoju stanu przedcukrzycowego w oparciu o zalecenia PTD, 2020

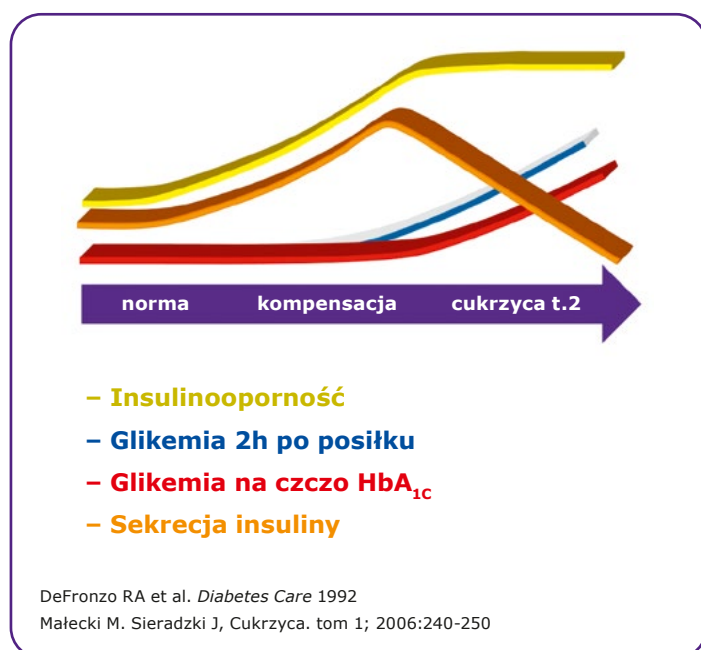
- nadwaga lub otyłość [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii ≥ 80 cm (kobiety); ≥ 94 cm (mężczyźni)]
- cukrzyca występująca w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo)
- mała aktywność fizyczna
- grupa środowiskowa lub etniczna częściej narażona na cukrzycę
- przebyta cukrzyca ciążowa
- urodzenie dziecka o masie > 4 kg
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg)
- dyslipidemia [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) i/lub triglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l)]
- zespół policystycznych jajników
- choroba układu sercowo-naczyniowego

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) zaleca wykonywanie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy u każdej osoby powyżej 45. roku życia, a u osób z grup ryzyka co roku, niezależnie od wieku. Zalecenia PTD przedstawiają klarowny algorytm diagnostyczny, pozwalający na rozpoznanie stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy.

Jak wspomniano, osoby ze stanem przedcukrzycowym nie wykazują objawów typowych dla cukrzycy, natomiast są to osoby bardzo zagrożone wystąpieniem cukrzycy typu 2, stanowiącej ok. 90% wszystkich przypadków cukrzycy. **Progresja do cukrzycy wynosi ok. 11% w ciągu roku, ok. 25% w ciągu 3-5 lat od rozpoznania stanu cukrzycowego i ok. 70% w ciągu całego życia.** Rocz-

ne ryzyko wystąpienia cukrzycy u osoby z IFG jest niemal 5-krotnie większe niż u osoby z prawidłową tolerancją glukozy, a u osoby z IGT ryzyko to jest 6-krotnie większe. **Jeżeli jednak IFG towarzyszy IGT, wówczas roczne ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu z osobami zdrowymi rośnie 12-krotnie.** Wykazano też, że już u osób ze stanem przedcukrzycowym mogą występować przewlekłe mikronaczyniowe powikłania cukrzycy, takie jak retinopatia, neuropatia czy cukrzycowa choroba nerek. W dużej, europejskiej kohorcie zaobserwowano, że 8,1% pacjentów ze stanem przedcukrzycowym ma retinopatię cukrzycową, z kolei w badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) retinopatię rozpoznano u 7,9% pacjentów z IGT i 6,7% pacjentów z IFG. Co więcej dowody retinopatii zostały potwierdzone 7 lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2. **Stan przedcukrzycowy wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest o 70% wyższe u osób z IGT i o 20% wyższe u osób z IFG.** Metaanaliza 53 badań prospektywnych, obejmujących łącznie ponad 1 mln 600 tys. osób wykazała, że IGT łączy się z wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych łącznie o 30%, choroby niedokrwiennej serca o 20%, udaru mózgu o 18%, a także ze zwiększeniem śmiertelności o 32%.

Wykres 1. Historia naturalna rozwoju cukrzycy typu 2



Wczesne rozpoznanie stanu przedcukrzycowego ma istotne znaczenie w zapobieganiu cukrzycy typu 2 oraz jej powikłań mikro- i makronaczyniowych.

Ok. 50 % pacjentów już w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 ma rozwinięte powikłania. Co więcej, bardzo często cukrzycę typu 2 rozpoznaje się podczas wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu. Dlatego tak ważne jest pamiętanie, że stan przedcukrzycowy jest stanem odwracalnym i wczesna interwencja może opóźnić rozwój cukrzycy i jej powikłania mikro- i makronaczyniowe.

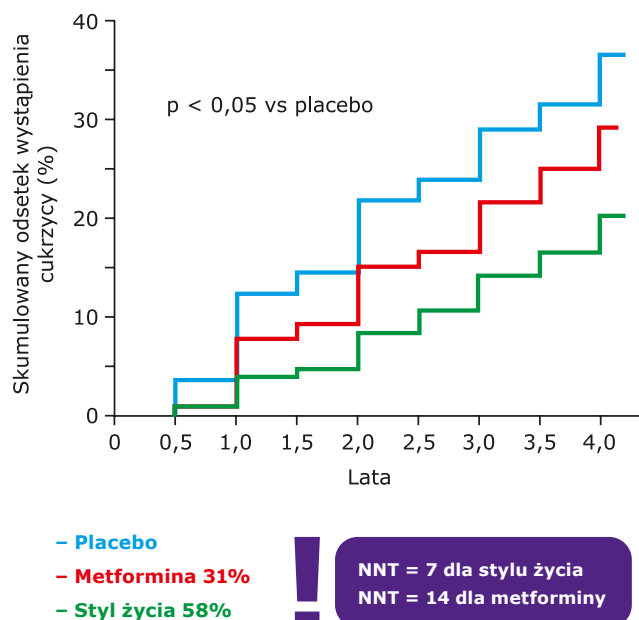
W przypadku stwierdzenia stanu przedcukrzycowego, pierwszym etapem postępowania jest wdrożenie leczenia nefarmakologicznego, to jest modyfikacja trybu życia. Zalecane jest regularne spożywanie posiłków. Równocześnie powinno się stosować wysiłek fizyczny – przynajmniej 150 minut tygodniowo, czyli przynajmniej 30 minut dziennie przez 5 dni w tygodniu umiarkowanego wysiłku fizycznego, takiego jak np. szybkie chodzenie. Gdy postępowanie behawioralne nie przynosi wystarczającej redukcji masy ciała należy rozważyć farmakologiczne leczenie otyłości, a także zabiegi bariatryczne. Przy wdrożeniu modyfikacji stylu życia potrzebna jest edukacja, a często także wsparcie psychoterapeutyczne.

W badaniu DPP wzięła udział ponad 3-tysięczna grupa osób o średnim BMI 34 kg/m² z IFG i/lub IGT. Średni okres obserwacji wyniósł 2,8 roku. Postępowanie nefarmakologiczne, polegające na zastosowaniu diety z deficytem kalorycznym 450 kcal na dobę, mającej na celu redukcję masy ciała o 7%, jak również na zastosowaniu wysiłku fizycznego przynajmniej 150 minut tygodniowo, spowodowało zmniejszenie zapadalności na cukrzycę o 58% (Wykres 2).

Postępowanie nefarmakologiczne w stanie przedcukrzycowym może jednak okazać się niewystarczające. W takiej sytuacji celem prewencji rozwoju cukrzycy typu 2 należy rozpocząć leczenie farmakologiczne. Lekiem zarejestrowanym do terapii w stanie przedcukrzycowym, w przypadku braku przeciwwskazań, jest metformina. Metformina hamuje glukoneogenezę i glikogenolizę w wątrobie, zmniejszając w ten sposób wątrobową produkcję glukozy. Poprzez zahamowanie wewnątrzkomórkowej syntezy ATP powoduje stan niedoboru energetycznego, zwiększając w ten sposób aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), przez co prowadzi m.in. do zwiększenia wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe. Nasila również syntezę glikogenu. Może prowadzić do redukcji masy ciała. Hamuje lipolizę, a także wchłanianie glukozy w środkowej części jelita cienkiego. Może także korzystnie wpływać na profil lipidowy, zmniejszając stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz LDL-cholesterolu. Podsumowując, metformina zmniejsza insulinooporność, która jest głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju cukrzycy typu 2.

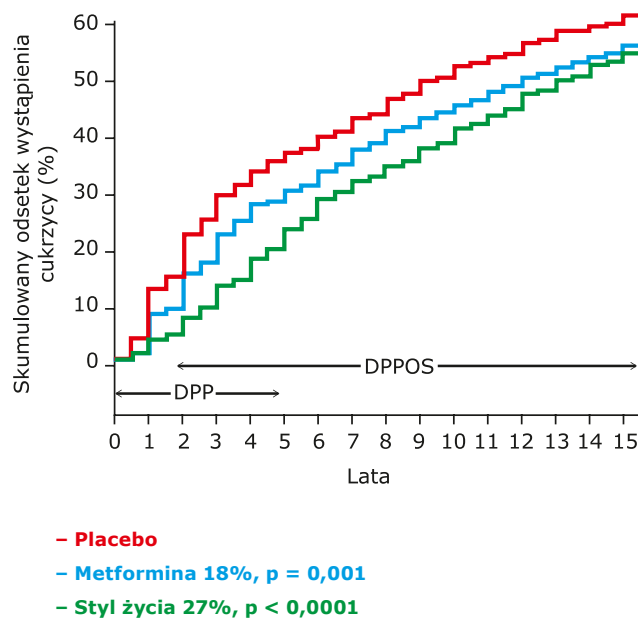
We wspomnianym badaniu DPP metformina zmniejszała zapadalność na cukrzycę o 31% (Wykres 2). Po zakończeniu programu, kontynuowano obserwację do 15 lat, w ramach *Diabetes Prevention Program Outcome Study* (DPPOS). We wszystkich grupach zastosowano modyfikację stylu życia, w grupie z metforminą kontynuowano leczenie w dawce 2 x 850 mg na dobę. Wykazano, że modyfikacja stylu życia oraz metformina po 15 latach są nadal skuteczne w zapobieganiu cukrzycy. Redukcja zapadalności na cukrzycę po 15 latach wynosiła 27% w grupie z modyfikacją stylu życia oraz 18% w grupie z metforminą (Wykres 3). Stwierdzono również, że metformina jest szczególnie skuteczna u osób otyłych, poniżej 60. roku życia, z podwyższoną glikemią na czczo, a także u kobiet, które przebyły cukrzycę ciężarnych. Wpływ metforminy na zmniejszenie ryzyka cukrzycy w ponad 60% był związany z redukcją masy ciała.

Wykres 2. Skumulowany odsetek wystąpienia cukrzycy w badaniu DPP



Diabetes Prevention Program Research Group: NEJM 2002, 346, 393-403

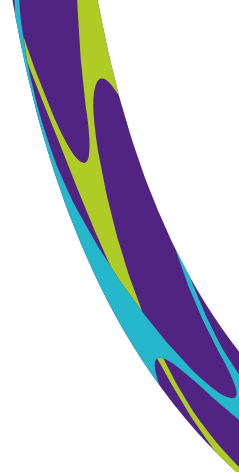
Wykres 3. Skumulowany odsetek wystąpienia cukrzycy w badaniu DPP/DPPOS



Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(11):866-875

Zapamiętaj

- stan przedcukrzycowy jest problemem globalnym
- to stan odwracalny, łatwy do rozpoznania i leczenia
- brak interwencji prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób s-n
- wczesna interwencja może opóźnić wystąpienie cukrzycy i jej powikłań



Bibliografia:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorego na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
2. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5:5
3. 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
4. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60:1577-1585
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; 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
6. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, Molitch ME, Pi-Sunyer X, Darwin C, Heckman-Stoddard BM, Temprosa M, Kahn SE, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* 2017; 60:1601-1611
7. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 128. (Prepared by the McMaster Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Pub. No 05-E026-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2005
8. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin* 2019; 35:1529-1534.
9. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM, A Balanced Overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-368