

# Zapobieganie konwersji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy typu 2 jako wyzwanie współczesnego zdrowia publicznego. Analiza aktualnego stanu badań, możliwości interwencji

Michał Skrzypek<sup>1</sup>, Renata Krzyszycha<sup>1</sup>, Karolina Szczygieł<sup>1</sup>, Karolina Goral<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Dietetyki Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Skrzypek M, Krzyszycha R, Szczygieł K, Goral K. Zapobieganie konwersji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy typu 2 jako wyzwanie współczesnego zdrowia publicznego. Analiza aktualnego stanu badań, możliwości interwencji. Med Og Nauk Zdr. 2018; 24(4): 214–219.

## Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** W kontekście epidemii cukrzycy typu 2 (T2DM) wyzwaniem z perspektywy zdrowia publicznego jest efektywna prewencja tej choroby, obejmująca m.in. zahamowanie konwersji stanu przedcukrzycowego do T2DM. Przedmiotem niniejszej, pierwszej części składającego się z dwóch modułów opracowania jest analiza i synteza najważniejszych danych epidemiologicznych i klinicznych dotyczących stanu przedcukrzycowego. Przedstawione zostaną wyniki wybranych badań klinicznych, w których testowano efektywność interwencji dotyczących stylu życia i farmakoterapii w prewencji T2DM u chorych ze stanem przedcukrzycowym.

**Skrócony opis stanu wiedzy.** Zmiany w zakresie stylu życia i stosowanie farmakoterapii pozwalają w świetle aktualnego stanu wiedzy zapobiegać konwersji stanu przedcukrzycowego do T2DM. Ze względu na potencjalną odwracalność stanu przedcukrzycowego elementem programów prewencji T2DM powinien być screening pod kątem wczesnej diagnozy jego komponentów, to jest *Impaired Fasting Glucose* (IFG) oraz *Impaired Glucose Tolerance* (IGT). Szczególnej uwagi klinicyści i dietetyka wymagają osoby, u których diagnozuje się IFG oraz IGT łącznie, gdyż wymagają one w celu opóźnienia rozwoju T2DM agresywnej interwencji nakierowanej na zmianę stylu życia, wspomaganą farmakoterapią.

**Podsumowanie.** Wdrażanie u osób ze stanem przedcukrzycowym skutecznych metod prewencji T2DM jest szansą opóźnienia rosnącej fali zapadalności na T2DM. Kwestia ta powinna być uwzględniona w ogólnopolskiej strategii działań z zakresu prewencji T2DM. W kolejnym opracowaniu zostaną szczegółowo omówione istotne zalecenia żywieniowe oraz wskazania dotyczące aktywności fizycznej możliwe do zastosowania w leczeniu stanu przedcukrzycowego.

## Słowa kluczowe

stan przedcukrzycowy, epidemiologia, diagnostyka, leczenie

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Celem niniejszej, pierwszej części dwuczęściowego opracowania jest analiza możliwości aplikowania leczenia stylem życia (*lifestyle therapy*) w celu redukcji ryzyka konwersji stanu przedcukrzycowego (*prediabetes*) do cukrzycy typu 2 (T2DM), a także obniżenia poziomu ryzyka kardiometa-bolicznego u osób z *prediabetes*. Przeprowadzona w niej zostanie analiza i synteza danych epidemiologicznych i klinicznych dotyczących stanu przedcukrzycowego. Przedstawione zostaną także wyniki wybranych najważniejszych, randomizowanych badań klinicznych, w których testowano stosowanie zmian stylu życia i farmakoterapii w prewencji T2DM u chorych ze stanem przedcukrzycowym. Popularyzacja wiedzy o takim profilu jest ważna w kontekście aktualnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie niezakaźnych chorób przewlekłych (*non-communicable chronic diseases*, NCD). Opracowanie dotyczy możliwości leczenia zmianą stylu życia na tym etapie continuum progresji ryzyka kardiometa-bolicznego, na którym nie doszło jeszcze do rozwoju T2DM. Podejmowane badania dotyczą podstaw klinicznych i żywieniowych medycyny stylu życia (*lifestyle medicine*)

rozumianej jako „oparta na dowodach medyczna praktyka wspierania jednostek i rodzin w podejmowaniu i utrzymaniu zachowań poprawiających zdrowie i jakość życia” (*evidence-based practice of assisting individuals and families to adopt and sustain behaviors that can improve health and quality of life*) [1]. W opracowaniu nie zakłada się analizy całości dostępnego piśmiennictwa dotyczącego podejmowanych zagadnień, a jedynie prezentację wybranych, ważniejszych badań i stanowisk ekspertów, które pozwalają wskazać możliwości interwencji w zapobieganiu konwersji *prediabetes* do T2DM.

Podejmowanie wskazanej problematyki jest ważne w kontekście ustaleń raportu NIK dotyczącego profilaktyki i leczenia T2DM, który wykazał niedostatki profilaktyki diabetologicznej w polskim systemie ochrony zdrowia. W raporcie odnotowano, że „pomimo uznania cukrzycy za chorobę cywilizacyjną, a jej leczenia za jeden z priorytetów zdrowotnych, Minister Zdrowia nie opracował ogólnopolskiej strategii działań ukierunkowanych na prewencję i leczenie cukrzycy” [2]. Jej kluczowym elementem powinna być edukacja diabetologiczna, realizowana w formie odrębnie kontraktowanego, wydzielonego świadczenia edukacyjnego, zwracająca uwagę na rolę modyfikacji stylu życia w profilaktyce T2DM [2]. W raporcie zwrócono uwagę na zaniedbania w profilaktyce T2DM, które rzutują negatywnie na zachorowalność oraz występowanie powikłań tej choroby. Podkreślono, że niesłuszna jest koncentracja środków jedynie na działaniach leczniczych, nastawionych na leczenie odległych

Adres do korespondencji: Michał Skrzypek, Zakład Dietetyki Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1/161, 20-093 Lublin, Polska  
E-mail: [michal.skrzypek@umlub.pl](mailto:michal.skrzypek@umlub.pl)

Nadesłano: 27 Marca 2018; Zaakceptowano do druku: 15 Listopada 2018

powikłań T2DM [2]. Podjęcie tematyki zapobiegania konwersji prediabetes do T2DM jest istotne także w kontekście zaleceń sformułowanych w Rezolucji Parlamentu Europejskiego z dnia 14 marca 2012 roku w sprawie przeciwdziałania epidemii T2DM w UE, nakładających na kraje członkowskie UE obowiązek tworzenia krajowych programów przeciwdziałania tej chorobie [2].

## OPIS STANU WIEDZY

### **Epidemiologiczny kontekst analizy i rola prewencji T2DM**

W świetle danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) w skali świata w 2015 roku z powodu NCD zmarło 39,5 mln ludzi (co stanowi 70% spośród 56 mln wszystkich zgonów na świecie), przy czym ok. 48% zgonów spowodowanych przez NCD w roku 2015 w krajach o niskim i średnim poziomie dochodu (*low and middle income countries*) dotyczyło osób przed 70. rokiem życia, miało więc charakter zgonów przedwczesnych. Jako główne przyczyny umieralności w skali świata WHO wskazuje choroby serca, udar mózgu, choroby nowotworowe oraz cukrzycę, zwracając zarazem uwagę na – ciągle w dużym stopniu niewykorzystany – potencjał prewencji NCD. Polega on na tym, że 80% przedwczesnych zgonów z powodu NCD można uniknąć, pod warunkiem skutecznej modyfikacji behawioralnych czynników ryzyka [3]. Zwracając uwagę na skalę diskutowanego zjawiska (modyfikowalne ryzyko NCD, zależne od ludzkich zachowań), przywołane zostaną wyniki programu WOBASZ II, dostarczającego nowych danych na temat rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular diseases*, CVD) w polskiej populacji w latach 2013–2014. W ich świetle hipercholesterolemia (zastosowane kryterium  $\geq 5$  mmol/L) dotyczy 55,5% dorosłych mężczyzn w Polsce oraz 55,3% kobiet i odpowiednio: podwyższony poziom LDL-C (zastosowane kryterium  $\geq 3$  mmol/L) – 56,5% mężczyzn i 50,8% kobiet, nadciśnienie tętnicze – 49,6% mężczyzn i 41,7% kobiet, podwyższony poziom trójglicerydów (zastosowane kryterium  $\geq 1,7$  mmol/L) – 36% mężczyzn i 22,1% kobiet, cukrzyca (zastosowane kryterium glikemia  $\geq 7$  mmol/L lub cukrzyca w wywiadzie) – 11,6% mężczyzn i 9,6% kobiet, nadwaga (zastosowane kryterium  $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) – 43,9% mężczyzn i 31,8% kobiet oraz otyłość (zastosowane kryterium  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) – 25,1% mężczyzn i 27,2% kobiet [4, 5]. Cytowane dane wymagają uzupełnienia o informacje na temat rozpowszechnienia stanu przedcukrzycowego. W raporcie „Niebieska Księga Cukrzycy” z roku 2015 szacuje się, że w skali świata problem ten dotyczy ok. 318 mln osób, natomiast w Polsce – ok. 5 mln osób [6]. W programie NATPOL 2011 ustalono niższą częstość cukrzycy w polskiej populacji niż w programie WOBASZ II (badano osoby w wieku 18–79 lat) (przy tym samym kryterium glikemia  $\geq 7$  mmol/L lub cukrzyca w wywiadzie): wśród kobiet wynosiło ono 6,4%, wśród mężczyzn 7,0%, w populacji średnio 6,7%. Częstość nieprawidłowej glikemii na czczo (5,5–6,9 mmol/l, bez rozpoznania cukrzycy) wynosiła w tym badaniu 15,6%, była więc dwukrotnie większa niż rozpowszechnienie cukrzycy [7]. Ważne dane przynosi IDF Diabetes Atlas z roku 2017, firmowany przez International Diabetes Federation, w którego świetle *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) dotyczy 7,3% dorosłej populacji świata w wieku 20–79 lat, co oznacza, że

w liczbach bezwzględnych zaburzenie to wykazuje ponad 352 mln ludzi na całym świecie. Oszacowano, że wskaźniki te do roku 2015 wzrosną odpowiednio do 8,3% oraz 587 mln osób [8]. W świetle najnowszego raportu NIK dotyczącego profilaktyki i leczenia T2DM, wg danych NFZ-u na koniec 2016 roku liczba chorych na T2DM w Polsce wynosiła 1.657.700 osób, co oznacza wzrost o 1,14% w stosunku do roku 2015. Są to dane zaniżone, ponieważ nie obejmują osób niezdiagnozowanych. Odnotowano także wzrost nowych zachorowań na T2DM: w roku 2015 rozpoznano 41 200 nowych przypadków, natomiast w roku 2016 już 42 000, co oznacza wzrost o 1,9% [2]. Komentując te dane, w raporcie jednoznacznie stwierdzono, że „narzędziem ograniczania negatywnych skutków cukrzycy jest edukacja zdrowotna, profilaktyka, wczesne wykrycie i podjęcie leczenia, które mogą doprowadzić do zahamowania powikłań” [2].

### **Kryteria diagnostyczne i rokowanie w stanie przedcukrzycowym**

Stan przedcukrzycowy definiuje się w świetle zaleceń WHO jako nieprawidłową glikemię na czczo (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), mieszczącą się w zakresie 100–125 mg% (5,5–6,9 mmol/l), oznaczoną w osoczu krwi żyłnej i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) manifestującą się glikemią w zakresie 140–199 mg% (7,8–11 mmol/l) w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (75g OGTT) [9]. Prediabetes stanowi czynnik ryzyka rozwoju T2DM. Roczne ryzyko T2DM w przypadku IFG jest 4,70-krotnie wyższe niż u osoby z prawidłową homeostazą glukozy (95% CI 2,71–6,70), u osoby z IGT 6,02-krotnie wyższe (95% CI 4,66–7,38), natomiast w przypadku współistnienia IFG oraz IGT aż 12,21-krotnie wyższe (95% CI 4,32–20,10) [10]. Szacuje się, że w grupie osób z prediabetes u blisko 70% rozwinie się w przyszłości T2DM [11]. Rocznie, w opinii Mutie i wsp. [12], u 5–10% osób z prediabetes rozwija się T2DM, natomiast 10% przypadków prediabetes cofa się do stanu normoglikemii. Należy podkreślić, że już na etapie IFG i/lub IGT występują cechy uszkodzenia naczyń charakterystyczne dla hiperglikemii. Na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa Santaguida i wsp. [10] wskazują, że zarówno IFG, jak i IGT powinny być postrzegane jako czynniki ryzyka fatalnych i niekończących się zgonem incydentów CVD. Stan przedcukrzycowy jest punktem na continuum rozwoju ryzyka kardiometabolicznego, rozpoczynającego się od relatywnej oporności na insulinę we wczesnych etapach cyklu życia, które kumuluje się w postaci T2DM oraz związanych z tą chorobą incydentów CVD [13]. Należy podkreślić, że IFG oraz IGT cechują się odwracalnością, nie ma bowiem jeszcze uszkodzenia komórek beta trzustki, powodującego obniżenie sekrecji insuliny [12].

### **Znaczenie modyfikacji stylu życia i farmakoterapii w leczeniu stanu przedcukrzycowego**

W przekonaniu prof. L. Czupryniaka stosowanie w praktyce klinicznej kategorii IFG oraz IGT ma znaczenie praktyczne, pozwala bowiem ukierunkować działania lekarskie na prewencję T2DM w grupie osób o podwyższonym ryzyku rozwoju tej choroby. W kontekście aktualnej sytuacji epidemiologicznej dotyczącej T2DM w centrum uwagi zdrowia publicznego powinna się znaleźć kwestia osiągnięcia odwracalności prediabetes na drodze zmiany zachowań. Jest to ważne, gdyż leczenie farmakologiczne stanu przedcukrzycowego dotyczy w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa

Diabetologicznego (PTD) przede wszystkim współistnienia IFG oraz IGT [14]. Standardowe, nefarmakologiczne postępowanie prewencyjne obejmuje redukcję masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej do poziomu 150 minut tygodniowo [14]. Pomimo że zmianie stylu życia przynajmniej się wysoką rangę w prewencji T2DM, to jednak diabetolodzy zajmują ostrożne stanowisko w kwestii, czy możliwe jest osiągnięcie trwałej zmiany behawioralnej w prewencji T2DM. Uważają w związku z tym, że – o ile pacjenci nie zmieniają w sposób trwały stylu życia – poszerza się pole wskazań do prewencji farmakologicznej T2DM za pomocą metforminy [15]. Sytuacja ta dotyczy także młodocianych pacjentów z zespołem metabolicznym, w których, gdy okazuje się niemożliwe uzyskanie poprawy w zakresie homeostazy glukozy na drodze zmiany zachowań (dieta, aktywność fizyczna), także mogą zaistnieć wskazania do zastosowania metforminy [16].

Podstawy wiedzy na temat możliwości prewencji prediabetes powstały w efekcie randomizowanego programu badawczego The Diabetes Prevention Program (DPP). Jego istotnym walorem było porównanie skuteczności interwencji w zakresie stylu życia (jej celem była redukcja masy ciała o co najmniej 7% oraz podejmowanie aktywności fizycznej na poziomie co najmniej 150 minut tygodniowo) oraz postępowania farmakologicznego (metformina 2 x 850 mg) w prewencji T2DM u osób z IFG oraz IGT (tzn. obie składowe prediabetes występujące łącznie) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Do udziału w programie zrandomizowano 3234 osoby cechujące się BMI powyżej 24, a u Azjatów powyżej 22. Agresywna modyfikacja stylu życia okazała się bardziej skuteczna w prewencji T2DM niż farmakoterapia: w okresie 2,8-letniej obserwacji częstość T2DM wynosiła w grupie leczonej stylem życia 4,8 przypadków na 100 osobolat, w grupie leczonej metforminą – 7,8, a w grupie placebo – 11,0. Oznacza to redukcję częstości T2DM odpowiednio o 58% w grupie leczonej stylem życia i o 31% w grupie leczonej metforminą w stosunku do placebo [17]. W okresie 10 lat, w którym kontynuowano badanie, skumulowana częstość T2DM była najniższa w grupie leczonej zmianą stylu życia [18]. Natomiast w obserwacji trwającej 15 lat okazało się, że interwencja nastawiona na styl życia zmniejsza częstość T2DM o 27%, a leczenie metforminą o 18%. Jednak skumulowana częstość występowania przypadków T2DM (*the cumulative incidence*) w okresie 15-letniej obserwacji okazała się niemal identyczna w obu grupach programu (wynosiła odpowiednio 55% i 56%). Należy podkreślić, że rodzaj interwencji nie różnicował chorych pod względem częstości występowania powikłań mikronaczyniowych i w obu ramionach programu uzyskano podobną efektywność w tym zakresie [19]. Pominięte zostanie w tym miejscu omawianie innych programów badawczych, które udokumentowały efektywność leczenia stylem życia stanu przedcukrzycowego, takich, jak the Finnish Diabetes Study [20] czy The Da Qing IGT and Diabetes Study [21], gdyż ich wyniki są zbieżne z wynikami DPP.

Nie wiadomo jednak, czy testowane interwencje „resetują zegar” mierzący czas do konwersji prediabetes w T2DM, czy tylko opóźniają jej rozwój [11]. Najnowsze opinie wskazują raczej na opóźnienie wystąpienia T2DM niż na jej zupełną prewencję i pełny „reset” ryzyka [12]. Badanie D-CLIP przynosi znaczące nowe informacje dotyczące prewencji T2DM, jakkolwiek jego istotnym mankamentem jest ograniczona możliwość uogólnień, wynikająca ze specyfiki badanej azjatyckiej populacji (miejsce badania: Indie). Polega ona m.in. na skłonności do wczesnego rozwoju T2DM w młodszym

wieku oraz przy niższych wartościach BMI w tej populacji. W programie D-CLIP 578 otyłych lub mających nadwagę Azjatów (przy uwzględnieniu „azjatyckich” punktów odcięcia BMI) z izolowanym IFG, izolowanym IGT lub mających łącznie IFG oraz IGT, randomizowano do grupy kontrolnej ze standardowym poradnictwem dotyczącym stylu życia lub do 6-miesięcznej, intensywnej, sprofilowanej kulturowo interwencji, opierającej się na wytycznych DPP. W jej ramach po 4 miesiącach u osób opornych na interwencję oraz cechujących się nadal wysokim ryzykiem T2DM (IFG plus IGT lub HbA1c > lub = 5,7%) włączano metforminę w dawce 2 x 500 mg. W okresie 3-letniej obserwacji osiągnięto redukcję ryzyka T2DM (*relative risk reduction*, RRR) wynoszącą 32%, jednak wielkość tego efektu zależna była od wyjściowego zaburzenia. Okazała się mianowicie największa w przypadkach IFG + IGT (36%), w izolowanym IGT wynosiła 31%, natomiast najsłabszy efekt dotyczył izolowanego IFG (12%). Dołączenia metforminy potrzebowało 72% osób przypisanych do grupy z intensywną interwencją, przy czym najczęściej potrzebowały tego osoby z wyjściową sytuacją IFG + IGT (83%) lub IFG (76,5%) [22]. Wyniki programu zwracają uwagę na konieczność objaśnienia relatywnie małej skuteczności zmian stylu życia u osób z IFG w prewencji T2DM. Ważne jest także pytanie, czy może w rozwój T2DM w populacji azjatyckiej zaangażowane są jakieś inne czynniki niż oporność na insulinę, specyficzne dla tej populacji, powodujące, że zmiany stylu życia są nie wpływają na patofizjologiczne mechanizmy T2DM [22].

Patofizjologiczna odmiennność obu komponentów stanu przedcukrzycowego warunkuje różnice w zakresie podatności na interwencję za pomocą zmiany stylu życia. W przypadkach IFG główną rolę odgrywa wątrobowa oporność na insulinę powiązana ze stłuszczeniem wątroby, natomiast w sytuacji IGT występuje dysfunkcja komórek beta trzustki, powodująca zaburzenie wczesnej fazy poposiłkowej sekrecji insuliny [15]. Oba te stany różnią się umiejscowieniem oporności na insulinę: w przypadkach izolowanej IFG mamy do czynienia z opornością wątrobową i normalną wrażliwością mięśni na insulinę, natomiast w przypadkach izolowanej IGT – z dominującą opornością mięśniową oraz normalną lub nieznacznie obniżoną wrażliwością wątrobową. Natomiast osoby mające IFG oraz IGT manifestują oba typy oporności na insulinę [11].

### **Farmakologiczna prewencja stanu przedcukrzycowego przy zastosowaniu metforminy – zarys problematyki**

Od wielu lat zarówno Międzynarodowa Federacja Cukrzycowa (IDF, International Diabetes Federation), Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (EASD, European Association for the Study of Diabetes), jak i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, American Diabetes Association), a od roku 2009 również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne uznają, że lekiem pierwszego wyboru w farmakoterapii T2DM powinna być metformina, niezależnie od masy ciała, po uwzględnieniu przeciwwskazań do stosowania tego leku [23]. Według zaleceń PTD metformina jest również wskazywana jako opcja prewencji farmakologicznej u osób z dużym ryzykiem rozwoju T2DM, zwłaszcza przy współistniejących IFG oraz IGT, zalecana równoległe z modyfikacją stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/dziennie) oraz stosowaniem zbilansowanej diety (zmniejszenie kaloryczności posiłków) [14].



Metformina jest lekiem doustnym, generycznym, zatem tańszym niż nowsze leki objęte ochroną patentową [24]. Substancja aktywna metforminy to biguanid, naturalnie wywodzący się z leku roślinnego – rutwicy lekarskiej (*Gallega officinalis*). W przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika, metformina nie stymuluje uwalniania insuliny. Mechanizm jej działania polega na zwiększeniu obwodowego wychwytu glukozy, zmniejszeniu glukoneogenezy oraz stymulowaniu insulino-wrażliwości, co prowadzi do złagodzenia hiperinsulinemii. Metformina stymuluje uwalnianie kinazy białkowej aktywowanej przez AMP, która wpływa na równowagę energetyczną ustroju poprzez regulowanie gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej. Lek ten hamuje również syntezę kwasów tłuszczowych oraz zwiększa uwalnianie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) [25]. Metformina korzystnie wpływa na profil lipidowy, procesy krzepnięcia i fibrynolizy. Z jej stosowaniem nie jest związany wzrost apetytu, dlatego też metformina jest lekiem z wyboru u większości pacjentów z T2DM i współistniejącą otyłością, pod warunkiem braku przeciwwskazań [14]. Zalecenia kliniczne PTD z 2017 roku wśród chorób wykluczających stosowanie metforminy wymieniają: niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa) oraz alkoholizm [14]. Ponadto długotrwale podawanie choremu tego leku może spowodować wystąpienie niedoboru witaminy B12, powiązanego z zaburzeniem wchłaniania tej witaminy [26]. Problem ten dotyczy 10–30% chorych z T2DM leczonych metforminą [27]. Możliwe jest także wystąpienie w toku leczenia metoforminą niedoborów kwasu foliowego, jednak, jak wskazują J. Biernat i M. Bronkowska, nie u wszystkich chorych leczonych metforminą spadek stężenia folianów jest istotny [27]. Doniesienia są rozbieżne, jeśli chodzi o wpływ leczenia metforminą na występowanie niedoborów kwasu foliowego. W badaniach J.L. Carpentiera w trzech grupach pacjentów z T2DM leczonych: metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz insuliną wykazano, że w grupie chorych otrzymujących metforminę tylko poziomy witaminy B12 w surowicy były niższe, nie wykazano natomiast różnic dotyczących kwasu foliowego [28]. Także w badaniach M. Pongchaidecha i wsp. nie wykazano wpływu leczenia metforminą na poziom kwasu foliowego w surowicy krwi [29]. Istnieją jednak doniesienia wskazujące, że leczenie metforminą powoduje obniżenie zarówno poziomów witaminy B12, jak i kwasu foliowego w surowicy krwi, co dodatkowo wiąże się z podwyższeniem poziomu homocysteiny w surowicy krwi [30, 31]. Aktualne „Rekomendacje postępowania dietetycznego w cukrzycy” prezentują stanowisko, że leczenie metforminą może powodować wystąpienie niedoborów obu tych witamin, tj. B12 i kwasu foliowego [26], jednak należy dodać, że niedobory folianu nie są stałym powikłaniem leczenia metoforminą [32]. Lek ten może również powodować zmiany dotychczas odczuwanych smaków oraz wystąpienie metalicznego posmaku w ustach [14].

Metformina w niewielkim stopniu obniża glikemię u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, dlatego jej działanie lepiej określać mianem przeciwiglikemicznego, a nie hipoglikemizującego [33]. Istnieje wiele dowodów wskazujących na prewencyjne działanie metforminy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. W połączeniu z właściwą dietą metformina zmniejsza stężenie glukozy na czczo o 50–70 mg/dl (2,78–3,9 mmol/l), powoduje spadek stężenia HbA1c o 1,3–2%, nie zwiększa wydzielania insuliny, natomiast u osób z otyłością trzewną może zmniejszać jej

sekrecję. Przeciwcukrzycowe działanie metforminy polega na zwiększeniu wrażliwości tkanek obwodowych (zwłaszcza wątroby i mięśni) na działanie insuliny, modyfikacji insulinooporności przez zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, zmniejszeniu produkcji glukozy w wątrobie oraz hamowaniu jelitowego wchłaniania glukozy [23]. Metformina sprzyja redukcji masy ciała oraz zwiększa insulino-wrażliwość u osób z cukrzycą oraz bez współistniejącej cukrzycy. W badaniach podkreśla się wpływ podaży metforminy na zwiększenie uczucia sytości i w konsekwencji ograniczenie podaży pokarmu. Wykazano, że stosowanie metforminy wiąże się z utratą tkanki tłuszczowej, jednak bez spadku beztłuszczowej masy ciała. Metformina może być także stosowana u otyłych nastolatków bez współistniejącej cukrzycy, u których zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów [25]. Nathan i wsp. [11] na podstawie wyników DPP [17] zwracają uwagę na wyraźniejsze korzyści ze stosowania metforminy u osób z prediabetes: młodszych (poniżej 60. roku życia) i z nadwagą, a także obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka CVD, w tym: podwyższonym poziomem TG, obniżonym HDL oraz nadciśnieniem tętniczym. W opinii Czupryniaka metforminę należy stosować w leczeniu prediabetes w dawce stosowanej w programie DPP, to jest 2 × 850 mg, przy zachowaniu zasady rozpoczęcia leczenia od małych dawek (1 lub 2 × 500 mg) [15].

W 1998 roku opublikowane badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) przeprowadzone u ponad 4000 pacjentów z nowo wykrytą T2DM wykazały, że u pacjentów z nadwagą leczenie metforminą w porównaniu z grupą leczonych za pomocą diety zredukowało występowanie zgonów z powodu cukrzycy o 42% oraz zgonów niezależnie od przyczyny o 36%. Jak dowiedziono, stosowanie metforminy w porównaniu z terapią pochodnymi sulfonilomocznika zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego oraz związane z tym ryzyko zgonu [34]. W wynikach UKPDS potwierdzono zasadniczą rolę tego preparatu w leczeniu T2DM, zwłaszcza u osób otyłych [35].

Należy dodać, że metformina poprawia kontrolę metaboliczną u pacjentów z cukrzycą typu 1, wykazuje korzystne działanie u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS), ponadto badania sugerują, że jej stosowanie w terapii skojarzonej z insuliną może wpływać na złagodzenie postępu choroby Alzheimera [34]. Chociaż etiopatogeneza cukrzycy typu 1 i 2 różni się w istotny sposób, to jednak zaburzenia metaboliczne prowadzą do podobnych następstw w obu chorobach. W efekcie przyczyniają się one do wcześniejszego rozwoju CVD na tle miażdżycy, zaburzeń hemostazy i nasilenia procesu zapalnego. Ograniczenie częstości tych powikłań w T2DM stało się możliwe dzięki wykorzystaniu metforminy. Z tego właśnie powodu stała się lekiem pierwszego rzutu w nowo rozpoznanej T2DM [35].

## PODSUMOWANIE

Osoby ze stanem przedcukrzycowym są zagrożone rozwojem T2DM oraz jej powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Celem leczenia takich osób jest zapobieganie rozwojowi T2DM, a także modyfikacja czynników ryzyka CVD, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia.

Biorąc pod uwagę potencjalną odwracalność stanu przedcukrzycowego, integralnym elementem programów prewencji T2DM powinien być screening pod kątem wczesnej

diagnozy IFG oraz IGT. Wdrażanie u osób ze stanem przedcukrzycowym skutecznych metod prewencji T2DM daje szansę opanowania rosnącej fali zapadalności na T2DM. Kwestia ta powinna być uwzględniona w ogólnopolskiej strategii działań dotyczących prewencji T2DM.

Szczególnej uwagi klinicyści i dietetyka wymagają osoby, u których diagnozuje się IFG oraz IGT łącznie, wymagające wspomaganą farmakoterapią, agresywnej interwencji nakierowanej na zmianę stylu życia, w celu opóźnienia rozwoju T2DM.

## PIŚMIENNICTWO

- Kushner RF, Sorensen KW. Lifestyle medicine: the future of chronic disease management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20: 389–395.
- Profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. Informacja o wynikach kontroli. Departament Zdrowia, Najwyższa Izba Kontroli, Warszawa 2017. KZD.430.007.2017 ([www.nik.gov.pl](http://www.nik.gov.pl) dostęp: 27.03.2018).
- World Health Organization. Global Health Observatory data. <http://www.who.int/gho/ncd/en/> (dostęp: 2018.02.19).
- Waśkiewicz A, Szcześniewska D, Szostak-Węgierek D, Kwaśniewska M, Pająk A, Stepniak U i wsp. Are dietary habits of the Polish population consistent with the recommendations for prevention of cardiovascular disease? – WOBASZ II project. *Kardiol Pol.* 2016; 74(9): 969–977.
- Skrzypek M, Marzec A, Goral K. Żywnie w determinowaniu ryzyka, prewencji i leczeniu choroby wieńcowej w świetle European Guidelines on Cardiovascular Prevention 2016 – ciągłość i zmiana. W: Borzęcki A (red.). *Srodowisko a zdrowie.* Lublin: Norberitum; 2017: 458–466.
- Stan cukrzycowy występuje u około 5 mln Polaków. <https://diabetologia.mp.pl/wiadomosci/171652,stan-przedcukrzycowy-wystepuje-u-okolo-5-mln-polakow> (dostęp: 19.12.2018).
- Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H i wsp. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland – the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014; 31(12): 1568–1571.
- Cho NM, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurston K, Guariguata L, Rathmann W i wsp. IDF Diabetes atlas 2017, 8<sup>th</sup> edition. [http://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/) (dostęp: 1.10.2018).
- Łasoń I. Stan przedcukrzycowy – czy warto podjąć rzuconą rękawicę? <https://diabetologia.mp.pl/stan-przedcukrzycowy/154413,stan-przedcukrzycowy-czy-warto-podjac-rzucona-rekawice> (dostęp: 19.02.2018).
- Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P i wsp. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Summary. 2005 Aug. W: *AHRQ Evidence Report Summaries.* Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville; 1998–2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11923/> (dostęp: 19.02.2018).
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R i wsp. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 2007; 30(3): 753–759.
- Mutie PM, Giordano GN, Franks PW. Lifestyle precision medicine: the next generation in type 2 diabetes prevention? *BMC Med.* 2017; 15: 171.
- Garvey WT, Arathuzik G. Lifestyle Therapy for Diabetes Mellitus. W: Mechanick JI, Kushner RF (red.). *Lifestyle Medicine.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 221–243.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. *Diabetol Prakt.* 2017; 3(Suppl A).
- Czupryniak L. Stan przedcukrzycowy – czas na farmakologiczną i niefarmakologiczną prewencję cukrzycy. *Diabet Klin.* 2013; 2(4): 144–149.
- Otto-Buczowska E. Metformina – blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. Dylematy refundacyjne. *Med Rodz.* 2013; 4: 154–157.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *NEJM.* 2002; 346(6): 393–403.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374(9702): 1677–1686.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endo.* 2015; 3(11): 866–875.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM.* 2001; 344(18): 1343–1350.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX i wsp. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 537–544.
- Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KMV i wsp. The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1760–1767.
- Duda-Król WB. Metformina – skuteczność, bezpieczeństwo i optymalne dawki w leczeniu cukrzycy typu 2. *Med. Fakt.* 2014; 2(23): 49–55.
- Rotenstein LS, Kozak BM, Shivers JP, Yarchoan M, Close J, Close KL. Idealne leczenie cukrzycy: jak będzie wyglądać? Jak blisko jesteśmy osiągnięcia tego celu? *Diabetol Dypł.* 2012; 9(2): 7–15.
- Kargulewicz A, Bogdański P, Swora-Cwynar E, Musialik K, Grzymiński M. Pozahipoglikemiczne efekty metforminy – perspektywy kliniczne. *Farmacja Współczesna.* 2013; 6: 1–5.
- Polskie Towarzystwo Dietetyki. Rekomendacje postępowania dietetycznego w cukrzycy, stanowisko Polskiego Towarzystwa Dietetyki 2017. *Dietetyka.* 2017; 10 (Wyd. specj.): 31.
- Biernat J, Bronkowska M. Interakcje z lekami – istotnym wskazaniem suplementacji diety witaminą B<sub>12</sub>. *Bromat Chem Toksykol.* 2014; 4: 857–864.
- Carpentier JL, Bury J, Luyckx A, Lefebvre P. Vitamin B 12 and folic acid serum levels in diabetes under various therapeutic regimens. *Diabete Metab.* 1976; 2(4): 198–199.
- Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87(7): 780–787.
- Wulffle MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2003; 254(5): 455–463.
- Xu L, Huang Z, He X, Wan X, Fang D, Li Y. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B12 and folate: Short-term treatment causes disadvantages? *Med Hyp.* 2013; 81: 149–151.
- Bożek A, Strojek K, Rokicka D, Wróbel M, Szymborska-Kajanek A. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> u chorych przewlekle leczonych metforminą. [www.aptekamedia.pl/files/UserFiles/file/2012/11/metformina.pdf](http://www.aptekamedia.pl/files/UserFiles/file/2012/11/metformina.pdf) (dostęp: 1.10.2018).
- Kujawska-Łuczak M, Pupek-Musialik D. Metformina – efektywny lek przeciw cukrzycowy. Czy potrafimy wykorzystać jej potencjał? *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2010; 1(2): 73–82.
- Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformina – mechanizmy działania i zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. *Postępy Hig.* 2011; 65: 277–285.
- Zawada A, Wierusz-Wysocka B. Zastosowanie metforminy w cukrzycy typu 1. *Diabetol Prakt.* 2009; 10(4): 143–150.

# Prevention of conversion of prediabetes to type 2 diabetes as a challenge to contemporary public health – analysis of the current state of research and intervention possibilities

## ■ Abstract

**Introduction and Objective.** In the context of the epidemic of type 2 diabetes (T2DM), a significant challenge from the perspective of public health is to effectively prevent this disease, which involves measures that *inter alia* halt the conversion of prediabetes to T2DM. The subject of the present part I of the two-module study is to analyze and synthesize the most important data concerning prediabetes. The paper presents the results of selected clinical studies which tested the effectiveness of interventions concerning lifestyle and pharmacotherapy in the prevention of T2DM in prediabetic patients.

**Brief description of the current state of knowledge.** In light of the current state of knowledge, changes in lifestyle and the use of pharmacotherapy allow prevention of the conversion of prediabetes to T2DM. On account of the potential reversibility of prediabetes, an element of T2DM prevention programmes should be screening procedures in order to early diagnose its components, i.e. Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). Special attention should be devoted by the clinician and the dietician to patients in whom IFG and IGT are jointly diagnosed, because, in order to delay the development of T2DM, they require aggressive intervention aimed at changing lifestyle, assisted by pharmacotherapy.

**Recapitulation.** The implementation of effective methods of T2DM prevention is a chance to halt the rising wave of T2DM incidence. This question should be taken into account in the nationwide strategy for T2DM preventive measures. The next study will discuss in detail significant dietary recommendations, as well as indications for physical activity which can be applied in the treatment of prediabetes.

## ■ Key words

prediabetes, epidemiology, diagnostics, medical therapy