

Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Stan przedcukrzycowy — czas na nefarmakologiczną i farmakologiczną prewencję cukrzycy

Prediabetes — time for non-pharmacologic and pharmacologic intervention

STRESZCZENIE

W Polsce na cukrzycę choruje ponad 2,5 mln ludzi, w tym co czwarta osoba powyżej 60. roku życia. Istotnym problemem jest często zbyt późne rozpoznawanie choroby, gdyż we wczesnym etapie nie wywołuje ona uchwytanych objawów klinicznych. Wystąpienie cukrzycy typu 2 zazwyczaj poprzedza stan przedcukrzycowy — szacuje się, że dotyczy on co najmniej takiej samej liczby osób jak cukrzyca. Pojęcie „stan przedcukrzycowy” określa nieprawidłową glikemię na czczo (IFG) oraz nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT). Roczne 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. W przebiegu IFG i/lub IGT występują już cechy uszkodzenia naczyń krwionośnych typowe dla długotrwałe utrzymującej się hiperglikemii; ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest o 70% wyższe u osób z IGT i o 20% wyższe u osób z IFG. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego stan przedcukrzycowy jest od lat wskazaniem do zalecenia modyfikacji stylu życia, polegającej na dążeniu do trwałej redukcji masy ciała poprzez ograniczenie kaloryczności diety i zwięks-

zenie aktywności fizycznej, oraz — od 2 lat — do stosowania metforminy. W artykule omówiono, także na przykładzie przypadków klinicznych, znaczenie poszczególnych metod terapeutycznych stosowanych w stanie przedcukrzycowym. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 144–149)

Słowa kluczowe: stan przedcukrzycowy, nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, prewencja cukrzycy, metformina

ABSTRACT

2.5 million individuals in Poland suffer from diabetes, including every fourth person aged > 60. The challenge is to diagnose type 2 diabetes early as at the beginning it causes very few significant clinical symptoms or signs. Type 2 diabetes is typically preceded by prediabetes, the term which encompasses impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). IFG subjects have 5-fold, and IGT 6-fold greater yearly risk of developing diabetes. Moreover, hyperglycemia is exerting its damaging effect on vasculature already at the stage of prediabetes as cardiovascular risk is raised by 70% in IGT and by 20% in IFG subjects. According to the recommendations of Diabetes Poland subjects with prediabetes should be offered non-pharmacological treatment aiming at body weight loss through caloric restriction and increased physical activity as well as — more recently — pharmacotherapy with the use of metformin. Upon a set of clinical cases, the paper

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

e-mail: leszek.czupryniak@umed.lodz.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 4, 144–149

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 24.07.2013

Przyjęto do druku: 20.08.2013

discusses therapeutic options for individuals with pre-diabetes. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 4: 144–149)

Key words: prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes prevention, metformin

Wstęp

Cukrzyca typu 2 stała się epidemią XXI wieku. Obecnie w Polsce choruje na nią ponad 2,5 mln ludzi, w tym co czwarta osoba powyżej 60. roku życia [1, 2]. Choroba ta jednak nie pojawia się nagle. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozwijają się powoli i zazwyczaj mija kilkanaście lub kilkadziesiąt miesięcy zanim zostaną one wykryte [3, 4]. Powodem takiej sytuacji jest niewystępowanie objawów klinicznych we wczesnym etapie choroby, albowiem niewielki wzrost glikemii, choć jest już szkodliwy dla naczyń krwionośnych i nerwów obwodowych, przez długi czas nie prowadzi do rozwoju uchwytynych dla chorego objawów.

Wystąpienie cukrzycy typu 2 zazwyczaj poprzedza stan przedcukrzycowy. Szacuje się, że liczba osób na tym etapie rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest zbliżona do liczby osób z cukrzycą [1]. Obecnie mianem „stan przedcukrzycowy” określa się 2 sytuacje kliniczne [5]:

- nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), którą rozpoznaje się wówczas, gdy glikemia oznaczona w osoczu krwi żyłnej (a więc nie w krwi włośniczkowej glukometrem) wynosi 100–125 mg/dl (wartość ≥ 126 mg/dl jest charakterystyczna dla cukrzycy);
- nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) — w celu jej rozpoznania należy wykonać doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [5]. Jeżeli w 120. minucie po wypiciu szklanki wody zawierającej rozpuszczone 75 g glukozy stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej osiągnie wartość 140–199 mg/dl, wówczas rozpoznaje się IGT (wartość glikemii ≥ 200 mg/dl wskazuje na obecność cukrzycy).

Znaczenie kliniczne stanu przedcukrzycowego

Stan przedcukrzycowy ma swoją długą historię. Pojęcie „nieprawidłowej (kiedyś zwanej także upośledzoną) tolerancji glukozy” (IGT) po raz pierwszy zastosowano ponad 30 lat temu. Stało się to wówczas, gdy Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opracowała w 1980 roku protokół przeprowadzania doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) i określiła sposób interpretowania jego

wyników [6]. W 1999 roku ta sama organizacja, w ślad za Amerykańskim Towarzystwem Diabetologicznym, wprowadziła także pojęcie „nieprawidłowej glikemii na czczo” (IFG) [7]. Zarówno IFG, jak i IGT określa się wspólnym mianem „stan przedcukrzycowy” (*prediabetes*) lub „nietolerancja glukozy”.

Istnieje kilka powodów, dla których wprowadzono do diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej tę pośrednią, oddzielającą zdrowie od cukrzycy, kategorię. Po pierwsze, osoby z IFG i/lub IGT charakteryzują się wysokim ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Roczne 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! [8]. W innym ujęciu wykazano, że w ciągu 6–8 lat u jednej trzeciej osób z *prediabetes* rozwinię się cukrzyca, u jednej trzeciej dojdzie do normalizacji gospodarki węglowodanowej, a kolejna jedna trzecia tej populacji nadal będzie się charakteryzować nietolerancją glukozy [8]. Występowanie któregokolwiek ze stanów nietolerancji glukozy jest zatem bardzo dobrym wskaźnikiem zagrożenia cukrzycą i pozwala u osób z tej grupy ryzyka podjąć działania profilaktyczne. Ich skuteczność może być duża, gdyż stan przedcukrzycowy, w przeciwieństwie do cukrzycy, ma właśnie często charakter odwracalny. Po drugie, u osób z IFG i/lub IGT występują już cechy uszkodzenia naczyń krwionośnych typowe dla długotrwałe utrzymującej się hiperglikemii. Osoby z *prediabetes* charakteryzują się na przykład nasilonym występowaniem czynników ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu z osobami z prawidłową glikemią, częściej także zgłaszają objawy typowe dla polineuropatii cukrzycowej [9, 10]. Autorzy opublikowanego w 2005 roku przeglądu systematycznego badań klinicznych nad osobami z *prediabetes* stwierdzili, że ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest o 70% wyższe u osób z IGT i o 20% wyższe u osób z IFG [8]. Związek między zaburzeniami metabolicznymi w tej grupie chorych a ryzykiem zachorowania na chorobę wieńcową nie jest jednak tak jednoznaczny, w nowszych badaniach nie potwierdzono, aby osoby z izolowanym IFG lub IGT częściej doznawały na przykład zawału serca [11].

Jeszcze kilka lat temu kwestionowano znaczenie istnienia kategorii IFG i IGT [12]. Sugerowano, że kategoryzowanie zaburzeń glikemii jest bezpodstawne patofizjologicznie, gdyż wzrost ryzyka uszkodzenia naczyń krwionośnych jest związany ze wzrostem glikemii w sposób ciągły i hiperglikemia nie ma charakteru zmiennej jakościowej, lecz jest parametrem ilościowym. Inną wadą obydwu stanów składających się na *prediabetes* jest niska powtarzalność tej diagnozy w kolejnych

badaniach. W przypadku IGT jedynie u 30–50% osób ponowne wykonanie OGTT potwierdza to rozpoznanie, dlatego też nie zaleca się powtarzania tego testu w krótkim odstępie czasu (np. w ciągu kilku tygodni). W przypadku IFG odsetek potwierdzonego rozpoznania przy ponownym oznaczeniu glikemii na czczo jest większy i wynosi 51–64% [8]. Mimo tych zastrzeżeń nie zrezygnowano z wyróżniania IFG i IGT, przede wszystkim ze względu na ich wykorzystanie w dużych badaniach prospektywnych analizujących możliwość zapobiegania cukrzycy [13–18] oraz ich istotne znaczenie praktyczne w codziennej praktyce lekarskiej. Stwierdzenie IFG lub IGT u osoby z nadwagą pozwala na podjęcie kroków skutecznie zmniejszających ryzyko wystąpienia cukrzycy. Wyniki opublikowanych w ostatnich piętnastu latach badań wykazały, że zarówno modyfikacja stylu życia, jak i postępowanie farmakologiczne mogą opóźnić rozwój cukrzycy, z tym że pierwsza metoda charakteryzuje się znacząco większą skutecznością w zakresie prewencji cukrzycy. Niestety, w przypadku zdecydowanej większości osób utrzymanie na stałe odpowiedniego stylu życia, nawet w obliczu zagrożenia cukrzycą, jest niemożliwe [19].

Dotychczasowe badania wykazały, że IFG i IGT nie występują z taką samą częstością u obu płci we wszystkich grupach wiekowych. Nieprawidłowa glikemia na czczo częściej niż IGT dotyczy mężczyzn z otyłością brzuszną z młodszych grup wiekowych [20]. Wynika to z częściowo różnej patofizjologii obu zaburzeń: IFG jest skutkiem zaawansowanej insulinooporności wątrobowej, będącej efektem różnego nasilenia stłuszczenia wątroby, podczas gdy do wystąpienia IGT niezbędna jest obecność dysfunkcji komórki β wysp Langerhansa, polegającej na zaburzeniu wczesnej fazy wydzielania poposiłkowego insuliny [21, 22]. Współwystępowanie IFG i IGT, jak już wspomniano, świadczy o głębokich nieprawidłowościach w regulacji gospodarki węglowodanowej i jest ostatnim etapem przed wystąpieniem jawnej klinicznie cukrzycy.

Postępowanie terapeutyczne w prediabetes

Osobom, u których stwierdzi się występowanie IFG i/lub IGT, należy zalecić postępowanie zmierzające do prewencji wystąpienia cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja stylu życia. W badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) w ciągu 2,8 roku uzyskano redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy u osób z IGT i/lub IFG o 58% w porównaniu z populacją ogólną. Podstawowymi zaleceniami, jakie otrzymali uczestnicy badania, były dążenie do trwałej redukcji masy ciała o 7% i wykonywanie co najmniej umiarkowanego lub intensywnego wysiłku fizycznego przez minimum 150 minut tygodniowo. Druga grupa

uczestnicząca w tym badaniu otrzymywała metforminę w dawce 850 mg 2 razy dziennie i mimo zachęcania zwykle nie realizowała pełnego programu leczenia niefarmakologicznego. Odnotowana wśród tych osób redukcja ryzyka wystąpienia cukrzycy wyniosła znacznie mniej — 31% [16]. Gdy jednak w 2009 roku po 10 latach obserwacji od początku badania opublikowano wyniki, okazało się, że osoby przyjmujące metforminę utrzymały zmniejszoną masę ciała, podczas gdy w grupie osób leczonych niefarmakologicznie doszło do przyrostu masy ciała. Po tak długim okresie ryzyko rozwoju cukrzycy nadal jednak było niższe o 34% wśród osób stosujących metody niefarmakologiczne i o 18% w grupie leczonej metforminą. Oznaczało to opóźnienie wystąpienia cukrzycy o odpowiednio 4 i 2 lata [19]. Wyniki fazy obserwacyjnej badania DPP wykazały trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku obu ocenianych metod [23]. Najnowsza analiza wyników tego badania, obejmująca okres 6 lat po zakończeniu części aktywnej terapii (trwającej niespełna 3 lata), opublikowana w 2012 roku wykazała, że jeżeli u osoby z IFG i/lub IGT, bez względu na stosowaną metodę postępowania, udało się przywrócić, chociażby przejściowo, prawidłową tolerancję glukozy, wówczas ryzyko rozwoju cukrzycy w tym okresie (a więc prawie 9 lat) malało aż o 56% [24]. Stosowanie w projekcie DPP każdej z 2 metod prewencji cukrzycy wiązało się również z poprawą czynników ryzyka chorób układu krążenia, odnotowano bowiem redukcję ciśnienia tętniczego (skurczowego o 2–3 mm Hg, a rozkurczowego o 6–6,5 mm Hg), zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (o 19–23 mg/dl), triglicerydów (o 20–21 mg/dl) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 6 mg/dl) [25].

Obecnie uważa się dość powszechnie, że zarówno postępowanie niefarmakologiczne, jak i stosowanie metforminy mają udowodnioną rolę w zapobieganiu cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym. Wiadomo ponadto, że liczba osób, którą należy przez 3 lata leczyć metforminą, aby zapobiec jednemu przypadkowi cukrzycy (tzw. NNT, *number needed to treat*), jest wyjątkowo korzystna i wynosi w zależności od analizowanego badania od 7 do 14 [23].

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące stanu przedcukrzycowego

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) od wielu lat rekomenduje w przypadku pacjentów charakteryzujących się obecnością stanu przedcukrzycowego (IFG lub IGT) zalecanie zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej. Czerpiąc jednak najnowszą wiedzę z wymienionych wyżej badań oraz uznając częstą

nieskuteczność postępowania nefarmakologicznego, 2 lata temu PTD u osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, postanowiło także zalecić rozważenie prewencji farmakologicznej cukrzycy w postaci stosowania metforminy, chociaż takie stosowanie tego leku (w prewencji, a nie w leczeniu cukrzycy) jest wskazaniem pozarejestracyjnym [26].

Nie sprecyzowano w zaleceniach dawki metforminy, ale uważa się, że „złotym standardem” jest podawanie tego w leku w dawce stosowanej w badaniu DPP, czyli 2×850 mg [23]. Należy jednak pamiętać o rozpoczęciu leczenia od małych dawek (1 lub 2×500 mg), gdyż ryzyko wywołania objawów ze strony przewodu pokarmowego jest wprost proporcjonalne do wysokości dawki. Maksymalna dobową dawkę metforminy wynosi 3000 mg, stosuje się ją — o ile jest dobrze tolerowana — najczęściej u osób z otyłością znacznego stopnia. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania metforminy jest niewydolność nerek. Podawanie metforminy pacjentom z zaawansowanym uszkodzeniem nerek może sprzyjać wystąpieniu kwasicy mleczanowej, powikłania bardzo rzadkiego, ale obciążonego znaczącą śmiertelnością. Należy zredukować dawkę metforminy i często monitorować czynność nerek, gdy wartość filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosi 30–60 ml/min/1,73 m², a nie należy jej stosować, gdy eGFR obniży się poniżej 30 ml/min/1,73 m² [27, 28]. Na szczęście w grupie osób z nietolerancją glukozy zaawansowana niewydolność nerek jest rzadko spotykana.

Metformina znalazła zastosowanie w prewencji cukrzycy u osób charakteryzujących się stanem przedcukrzycowym z kilku powodów. Jest to lek zmniejszający insulinooporność (głównie poprzez aktywowanie kinazy AMP [29]), która stanowi pierwotne zaburzenie prowadzące do wzrostu glikemii, zwłaszcza na czczo, u większości osób z nadwagą. Dzięki niewywieraniu wpływu na komórki β metformina nie wywołuje niedocukrzeń i tym samym nie prowadzi do przyrostu masy ciała. Ze względu na niewielkie działania anorektyczne u niektórych osób pozwala nieznacznie zmniejszyć masę ciała. Lek ten jest stosowany od ponad 50 lat i jego profil bezpieczeństwa jest doskonale znany. Główną wadą metforminy jest wywoływanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (metaliczny smak w ustach, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, luźne stolce, rzadko biegunki), mają one jednak u większości osób łagodne nasilenie i przemijający charakter. Od czasu ogłoszenia głównych wyników badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group* (UKPDS) [4], czyli od 1998 roku, metformina jest lekiem I rzutu w farmako-

terapii cukrzycy typu 2 [30], a zatem jej zastosowanie na wcześniejszym etapie zaburzeń metabolicznych wydaje się jak najbardziej logiczne oraz — jak opisano wcześniej — zgodne z regułami medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Niezbędne jest jednak równoczesne dążenie do modyfikacji stylu życia (ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej), zasada ta obowiązuje na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2 [30]. Poniżej przedstawiono 3 przypadki, w których stosowano metforminę w prewencji cukrzycy typu 2.

Przypadki kliniczne

Przypadek 1.

Chora J.P. (62 l.), emerytowana pracownica zakładów włókienniczych, leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii i choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa szyjnego i lędźwiowo-krzyżowego, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku występowania cukrzycy (choruje starsza siostra), otyła [masa ciała 88 kg, wzrost 153 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 37,6 kg/m²], została poddana badaniom kontrolnym zleconym przez jej lekarza rodzinnego. Stężenie glukozy na czczo wyniosło 94 mg/dl, w wykonanym OGTT — 189 mg/dl w 120. minucie. Pacjentka otrzymała metforminę w dawce początkowej 2×500 mg, następnie po 4 tygodniach 2×850 mg. Nie zgłaszała działań niepożądanych. Oznaczone w laboratorium 1–2 razy w miesiącu wartości glikemii na czczo wynosiły w ciągu następnego roku 72–87 mg/dl, masa ciała pacjentki w tym okresie zmniejszyła się do 84 kg. W wykonanym po 14 miesiącach terapii OGTT glikemia w 120. minucie wynosiła 128 mg/dl. Kontynuowano stosowaną farmakoterapię.

Komentarz. Mimo że wyniki badań wskazywały na prawidłową tolerancję glukozy, słusznie nie przerywano stosowania metforminy, ponieważ u chorej nadal stwierdzano liczne czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy, przede wszystkim znaczną otyłość i siedzący tryb życia.

Przypadek 2.

U chorego A.P. (37 l.), aktywnego zawodowo informatyka, dotychczas nie chorującego przewlekłe, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku występowania cukrzycy (choruje matka), palącego do 20 papierosów dziennie od ponad 15 lat, otyłego (masa ciała 112 kg, wzrost 178 cm, BMI 35,3 kg/m²), z wartościami ciśnienia tętniczego 140/85 mm Hg, stężenie glukozy w krwi włosniczkowej (korzystał z glukometru matki) na czczo wynosiło kilkakrotnie 106–119 mg/dl, a po posiłkach 84–111 mg/dl; zazwyczaj glikemia na czczo była wyższa niż po posiłku, nawet obfitym. Rozpoczęto leczenie metforminą, początkowo w dawce

1 × 850 mg wieczorem, stopniowo ją zwiększając — po 6 tygodniach chory przyjmował 2 tabletki po 1000 mg metforminy wieczorem. Celem leczenia było przede wszystkim obniżenie glikemii na czczo, dlatego całą dawkę leku podawano pod koniec dnia. Takie leczenie spowodowało trwałą redukcję glikemii na czczo do wartości poniżej 100 mg/dl, przy niezmięniętej istotnie masie ciała (wahania tygodniowe ± 1,5 kg).

Komentarz. Należy pamiętać, aby uprzedzić pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych, zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek leku. Ponadto należy go poinformować, że pełne działanie leku można ocenić dopiero po kilku tygodniach jego przyjmowania, trzeba zatem uzbroić się w cierpliwość. Chory prawdopodobnie wymaga także zastosowania leczenia hipotensyjnego, wskazane jest również przeprowadzenie oceny gospodarki lipidowej oraz zachęcanie do zaprzestania palenia tytoniu.

Przypadek 3.

U chorego F.W. (58 l.), pracownika naukowego wyższej uczelni, leczonego z powodu przewlekłej choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii oraz hiperurykemii, z wybitną otyłością brzuszna i cechami choroby tłuszczzeniowej wątroby w badaniu USG, nigdy nieoperowanego i niehospitalizowanego (dotychczas nie wyrażał zgody na inwazyjną diagnostykę kardiologiczną), glikemia na czczo w badaniach okresowych wyniosła 112 mg/dl, a w ponownym badaniu wykonanym po 2 tygodniach — 103 mg/dl. Przeprowadzono OGTT, w 120. minucie glikemia wyniosła 146 mg/dl. Z innych odchyleń w badaniach laboratoryjnych stwierdzono aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) 86 j.m./l i aminotransferazy asparaginianowej (AST) 65 j.m./l (wartości referencyjne do 40 j.m./l), wykluczono WZW typu C. Do stosowanego leczenia dołączono metforminę, początkowo w dawce 2 × 500 mg, po 5 tygodniach chory przyjmował 3 × 850 mg. W wykonanym po 8 miesiącach terapii metforminą OGTT glikemia na czczo wyniosła 104 mg/dl, a w 120. minucie — 119 mg/dl. Obniżyła się aktywność aminotransferaz: ALT — 38 j.m./l, AST — 35 j.m./l. Dawkę leku zwiększono do 1000 mg rano i 2000 mg wieczorem, zalecając okresowo kontrolę glikemii na czczo. W ciągu kolejnych 5 miesięcy wartości glikemii na czczo wynosiły 87–95 mg/dl, ponownego OGTT nie wykonywano.

Komentarz. Zastosowanie metforminy nie tylko spowodowało normalizację gospodarki węglowodanowej, ale także zmniejszyło nasilenie stłuszczeniowej choroby wątroby, bo tak należy interpretować redukcję aktywności aminotransferaz. Niewielkie podwyższenie aktywności tych enzymów nie jest bowiem przeciw-

wskazaniem do podawania metforminy, jej działanie hepatotropowe ma zazwyczaj korzystny charakter.

Podsumowanie

Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy w postaci IFG i/lub IGT, jest bardzo duża i prawdopodobnie przewyższa liczbę osób z cukrzycą (co najmniej 2,5 mln). Wprowadzenie u osób z *prediabetes* skutecznych metod prewencji cukrzycy typu 2, zarówno nefarmakologicznych, jak farmakologicznych, jest jednym ze sposobów opanowania rosnącej fali zapadalności na cukrzycę — pierwszej niezakaźnej epidemii XXI wieku. Stosowanie metforminy wraz z próbą modyfikacji stylu życia może u wielu osób przywrócić prawidłową tolerancję glukozy i zahamować na lata wystąpienie cukrzycy.

Podziękowania

Praca powstała w ramach grantu edukacyjnego firmy Polpharma.

PIŚMIENNICTWO

1. Wittek A., Sokalski B., Grzeszczak W., Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 350–353.
2. Drzewoski J., Saryusz-Wolska M., Czupryniak L. Występowanie cukrzycy typu 2 i wybranych zaburzeń metabolicznych w populacji miejskiej osób dorosłych powyżej 35. roku życia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 787–791.
3. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
5. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A3–A4.
6. World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization, Genewa 1980 (Technical Report Series, no. 646).
7. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Genewa 1999.
8. Santaguida P.L., Balion C., Hunt D. i wsp. 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.
9. Wen C.P., Cheng T.Y., Tsai S.P., Hsu H.L., Wang S.L. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28: 2756–2761.
10. Amini M., Horri N., Zare M. i wsp. People with impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose are similarly susceptible to cardiovascular disease: a study in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 56: 267–272.

11. Pankow J.S., Kwan D.K., Duncan B.B. i wsp. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 325–331.
12. Colagiuri S., Borch-Johnsen K., Wareham N.J. Back to the future-do IGT and IFG have value as clinical entities? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 131–133.
13. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. 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: 537–544.
14. Li C.L., Pan C.Y., Lu J.M. i wsp. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet. Med.* 1999; 16: 477–481.
15. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
17. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
18. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A.D., Vijay V.; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 48: 289–297.
19. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. i wsp. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686.
20. Drzewoski J., Czupryniak L. Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diabet. Med.* 2001; 18: 29–31.
21. Rhee S.Y., Woo J.T., Chon S. i wsp. Characteristics of insulin resistance and insulin secretory capacity in Korean subjects with IFG and IGT. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 89: 250–255.
22. Li G., Hu Y., Yang W. i wsp., DA Qing IGT and Diabetes Study. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: the DA Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 193–200.
23. Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can. Fam. Physician* 2009; 55: 363–369.
24. Perreault L., Pan Q., Mather K.J., Watson K.E., Hamman R.F., Kahn S.E.; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; 379: 2243–2251.
25. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, Orchard T.J., Temprosa M., Barrett-Connor E. i wsp. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet. Med.* 2013; 30: 46–55.
26. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A5–A6.
27. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
28. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A33.
29. Hardie D.G. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes* 2013; 62: 2164–2172.
30. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; 2 (supl. A): A16–A17.