

Elżbieta Bandurska-Stankiewicz (Olsztyn), Magdalena Białkowska (Warszawa), Marek Bolanowski (Wrocław), Aldona Dembińska-Kieć (Kraków), Barbara Krzyżanowska-Świniarska (Szczecin), Ewa Małecka-Tendera (Katowice), Andrzej Milewicz (Wrocław), Magdalena Olszanecka-Glinianowicz (Katowice), Lucyna Ostrowska (Białystok), Barbara Zahorska-Markiewicz (Katowice)

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych

Polish Association for the Study of Obesity position statement on the use of metformin in obese patients with prediabetes

Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała otyłość i cukrzycę typu 2 za epidemie XXI wieku. Szacuje się, że w czasie najbliższych 20 lat liczba osób otyłych, a w konsekwencji chorych na cukrzycę typu 2, nadal będzie się zwiększać. Przewidywany w Europie, w latach 2003–2025, wzrost wyniesie 21% [1]. Coraz częstsze występowanie tych chorób może się stać przyczyną istotnego skrócenia życia i zwiększenia liczby zgonów spowodowanych przez choroby układu krążenia oraz nowotwory.

Rozpoznanie i patomechanizm rozwoju stanów przedcukrzycowych

Kliniczne rozpoznanie cukrzycy poprzedzają stany przedcukrzycowe, takie jak nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), czyli stężenie w surowicy glukozy na czczo 100–125 mg/dl i w 2. godzinie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy (OGTT,

oral glucose tolerance test) < 140 mg/dl i upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), czyli stężenie w surowicy glukozy w 2. godzinie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy 140–200 mg/dl, które określa się często jako „szarą strefę” między prawidłowym a uznanym za diagnostyczne dla cukrzycy stężeniem glukozy w surowicy. Zgodnie z kryteriami *American Diabetes Association* (ADA) stan przedcukrzycowy rozpoznaje się również wtedy, gdy odsetek HbA_{1c} wynosi 5,7–6,4% [2]. Jednak to ostatnie kryterium jest nadal przedmiotem dyskusji w gremiach ADA oraz nie jest obecnie zaaprobowane do rozpoznawania stanu przedcukrzycowego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [3].

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, a stany przedcukrzycowe można uznać za wczesny etap rozwoju tej choroby. Szacuje się, że u około 70% osób z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego w czasie kilku lat dojdzie do rozwoju cukrzycy typu 2. Ryzyko to istotnie wzrasta, gdy IFG i IGT występują łącznie [4–8]. Mechanizmem patofizjologicznym zapoczątkowującym stan przedcukrzycowy jest insulinooporność adipocytów, miocytów i hepatocytów. Ważną rolę w rozwoju

insulinooporności odgrywa nadmierne gromadzenie się wisceralnej tkanki tłuszczowej. Rozwijająca się insulinooporność adipocytów jest efektem zmian wydzielania adipokin (wzrost uwalniania czynnika martwicy nowotworów α [TNF- α , *tumor necrosis factor α*], interleukiny 6 [IL-6], leptyny i rezystyny oraz zmniejszenie wytwarzania adiponektyny) [9]. Skutkiem insulinooporności adipocytów są: nasilenie lipolizy, wzrost uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych oraz niewydolność tkanki tłuszczowej jako magazynu energetycznego. W efekcie dochodzi do ekstopowego gromadzenia kwasów tłuszczowych w hepatocytach i miocytach (lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności) [10]. U osób z izolowaną IFG dominuje insulinooporność hepatocytów, natomiast insulinooporność miocytów jest prawidłowa. U osób z izolowaną IGT insulinooporność hepatocytów jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona, rozwija się natomiast insulinooporność miocytów. W sytuacji, gdy IFG i IGT występują łącznie, insulinooporne są zarówno hepatocyty, jak i miocyty. Osoby z IFG i IGT różnią się także zaburzeniami wydzielania insuliny. W IFG jest upośledzona pierwsza faza jej poposiłkowego wydzielania (0–10 min), natomiast w IGT — druga faza (60–120 min). Należy podkreślić, że połączenie insulinooporności hepatocytów i zaburzenie sekrecji insuliny w IFG skutkują istotnym zwiększeniem wątrobowej produkcji glukozy na czczo, jednak dzięki insulinooporności miocytów stężenie glukozy w czasie aktywności stopniowo się obniża. Natomiast w izolowanej IGT defekt późnej fazy wydzielania insuliny i insulinooporność powodują długotrwale utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy w surowicy [11, 12].

Stany przedcukrzycowe a ryzyko zdrowotne

W stanach przedcukrzycowych insulinooporności tkanek obwodowych początkowo towarzyszy hiperinsulinemia. Postępująca dysfunkcja komórek β trzustki, spowodowana między innymi ich apoptozą, i zmniejszające się stężenie insuliny są przyczyną rozwoju cukrzycy typu 2. Do czynników wpływających na upośledzenie funkcji komórek β należą: predyspozycje genetyczne, wiek, insulinooporność, toksyczność glukozy, wolne kwasy tłuszczowe, TNF- α i amyloid.

Stany przedcukrzycowe zwiększają nie tylko ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, ale również ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia [13, 14]. Ponadto, coraz częściej zwraca się uwagę, że hiperglikemia i hiperinsulinemia przyspieszają proces starzenia. Należy również wspomnieć o mitogennym działaniu insuliny i zwiększeniu ryzyka inicjowania procesu nowotworowe-

go przez hiperinsulinemię [15]. Ostatnio opublikowane wyniki badania *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria In Europe* (DECODE) wykazały, że ryzyko zgonu z powodu nowotworu wynosi odpowiednio u mężczyzn ze stanem przedcukrzycowym — 1,13, u kobiet — 1,11, u osób z niezdiagnozowaną cukrzycą typu 2 — odpowiednio 1,27 i 1,31, a u chorych z rozpoznaną cukrzycą — odpowiednio 1,71 i 1,43 w porównaniu z osobami z prawidłowymi stężeniami glukozy. Śmiertelność z powodu nowotworów zwiększała się liniowo wraz ze wzrostem stężenia glukozy w surowicy [16].

Należy podkreślić, że ostatnio opisano zjawisko „pamięci metabolicznej”, w której istotne znaczenie ma nawet przejściowa hiperglikemia, która może wpłynąć na ekspresję genów [17].

Wraz ze wzrostem liczby otyłych dzieci wzrasta również częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy w wieku rozwojowym. Podobnie jak u osób dorosłych, mogą się one przejawiać jako podwyższone stężenie glukozy na czczo lub w 2. godzinie testu obciążenia glukozą. Utrzymywanie się lub progresja nadmiaru masy ciała w okresie okoloopokwitaniowym stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 już w 2. dekadzie życia wraz z wszystkimi powikłaniami cukrzycy w późniejszym wieku [18].

Wskazania do wykonywania badań przesiewowych w kierunku diagnozowania stanów przedcukrzycowych

- Nadwaga lub otyłość i jeden z poniższych czynników:
- wiek \geq 45 lat;
 - cukrzyca w wywiadzie u krewnego pierwszego stopnia;
 - siedzący tryb życia;
 - nadciśnienie tętnicze (140/90 mm Hg lub leczone);
 - stężenie w surowicy cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) poniżej 35 mg/dl;
 - stężenie w surowicy triglicerydów ponad 250 mg/dl;
 - cukrzyca ciężarnych w wywiadzie;
 - urodzenie dziecka o urodzeniowej masie ciała ponad 4 kg;
 - choroba układu sercowo-naczyniowego;
 - rogowacenie ciemne;
 - zespół policystycznych jajników;
 - stosowanie leków mogących predysponować do rozwoju cukrzycy;
 - IGT lub IFG we wcześniejszych wynikach badań.

Badania przesiewowe

- Stężenie w surowicy glukozy na czczo (minimum 8 godz. od ostatniego posiłku) lub 2-godzinny OGTT;

— U osób z IFG należy wykonać 2-godzinny OGTT. Jeżeli wyniki badań są prawidłowe, należy je powtarzać przynajmniej co 3 lata lub częściej, zależnie od wyjściowych wyników i ogólnego ryzyka [2].

Częstość występowania stanów przedcukrzycowych u osób z nadwagą i otyłością zależy od zastosowanych kryteriów diagnostycznych. Użycie jako kryterium diagnostycznego tylko stężenia glukozy w surowicy na czczo powoduje, że rozpoznanie takiego stanu jest zaniżone o 70% w stosunku do sytuacji, kiedy w tej grupie chorych wykonuje się OGTT [19].

Wskazania do badań przesiewowych u dzieci są zbliżone. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami *International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) badania w kierunku IFG i IGT należy wykonywać u wszystkich dzieci ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 95. percentyla dla płci i wieku lub z BMI powyżej 85. percentyla z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy i chorób układu krążenia lub mających kliniczne objawy insulinooporności [20].

Leczenie stanów przedcukrzycowych

Najskuteczniejszym sposobem leczenia stanów przedcukrzycowych jest intensywna modyfikacja stylu życia. Wykazano, że ubytek 1 kg masy ciała zmniejsza o 16% ryzyko rozwoju cukrzycy [21]. Regularna aktywność fizyczna nie tylko polepsza i utrwala efekty leczenia dietetycznego, ale również powoduje większą redukcję masy tłuszczu trzewnego, co skutkuje poprawą parametrów metabolicznych [22]. Zmiana sposobu odżywiania (zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych, węglowodanów prostych oraz zwiększenie konsumpcji błonnika) i zwiększenie aktywności fizycznej są czynnikami, które niezależnie od redukcji masy ciała przyczyniają się do regresji stanów przedcukrzycowych [23].

Dlatego u wszystkich osób z IFG i IGT należy zalecać modyfikację stylu życia obejmującą 5–10-procentową redukcję masy ciała, zmianę sposobu odżywiania i regularną aktywność fizyczną o umiarkowanym nasileniu, trwającą minimum 30 minut dziennie [24].

Kiedy i dlaczego należy stosować metforminę u osób ze stanami przedcukrzycowymi?

Metformina jest pierwszym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stanów przedcukrzycowych,

choć jej skuteczność jest blisko o połowę mniejsza niż skuteczność modyfikacji stylu życia (31% v. 51%) [5].

Stosowanie metforminy w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie, jako uzupełnienie strategii modyfikacji stylu życia, powinno się rozważyć u osób poniżej 60. roku życia z IFG i IGT, u których występują takie czynniki, jak:

- BMI większy lub równy 35 kg/m²;
- cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, u krewnego pierwszego stopnia;
- podwyższone stężenie w surowicy triglicerydów;
- obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL;
- nadciśnienie tętnicze;
- zespół policystycznych jajników;
- wartość HbA_{1c} ponad 6,0%.

Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych są następujące:

- zwiększa insulinowrażliwość hepatocytów i miocytów oraz zmniejsza częstość progresji stanów przedcukrzycowych do cukrzycy typu 2 [25];
- ułatwia redukcję masy ciała [26];
- obniża stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego i triglicerydów, a także, obniżając stężenie w surowicy insuliny, hamuje rozwój miażdżycy [27];
- hamuje powstawanie i akumulację końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGE, *advanced glycosylation end products*) w różnych tkankach, przez co może opóźnić proces starzenia [28];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników zmniejsza stężenie androgenów, zwiększa częstość cykli owulacyjnych i poprawia płodność [29];
- sugeruje się, że metformina, poprawiając insulinowrażliwość i zmniejszając hiperinsulinemię, może zapobiegać rozwojowi nowotworów, szczególnie raka sutka i jelita grubego [30].

Stosowanie metforminy u dorosłych oraz u dzieci jest dopuszczane przez *Food and Drug Administration* / *European Medicines Evaluation Agency* (FDA/EMA) jedynie jako terapia cukrzycy typu 2. W opublikowanym w 2007 roku, na łamach *Diabetes Care*, konsensusie ADA zaleca się stosowanie metforminy w ramach prewencji w przypadku stanów przedcukrzycowych u chorych ze znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym [24]. Natomiast leczenie stanów przedcukrzycowych u dzieci z nadwagą i otyłością (ok. 15% i 10% zgłaszających się do poradni leczenia otyłości) opiera się wyłącznie na zmianie diety i zwiększeniu aktywności fizycznej w celu redukcji lub zahamowania progresji otyłości [31, 32]. Należy jednak podkreślić, że ukazuje się coraz więcej publikacji wykazujących korzystne działanie metforminy w terapii insulinooporności u młodzieży [33].

W Polsce leczenie stanów przedcukrzycowych z zastosowaniem metforminy jest decyzją indywidualną lekarza prowadzącego i powinno być podejmowane po rozważeniu korzyści dla pacjenta bądź ewentualnego ryzyka.

Kiedy należy zachować ostrożności w stosowaniu metforminy?

Zgodnie z zaleceniami PTD [3] przeciwwskazaniami do stosowania metforminy są niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, niewydolność oddechowa) oraz alkoholizm.

Poza powyższymi, przeciwwskazania do stosowania metforminy stanowią: inne stany związane z ryzykiem wystąpienia kwasicy (wstrząs, okres okołoperacyjny), ciąża, okres karmienia piersią. Ze względu na metabolizm nerkowy metformina nie powinna być stosowana przy przesączaniu kłębuszkowym (GRF, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m². Nale-

ży pamiętać, że terapia metforminą zmniejsza wchłanianie witaminy B12 i kwasu foliowego w jelitach. Metforminę należy odstawić 48 godzin przed badaniami z zastosowaniem dożylnych jodowanych środków kontrastowych i włączać po 24 godzinach [34].

Podsumowanie

Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością w stanach przedcukrzycowych skojarzonych z otyłością rekomenduje, oprócz zmiany stylu życia, stosowanie metforminy zgodnie z wyżej podanymi zasadami. Przedstawione stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością ma uświadomić zagrożenia wynikające z narastającej epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 oraz korzyści z zastosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych. Dlatego autorzy Stanowiska PTBO postulują o poszerzenie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych metforminy dla pacjentów otyłych ze stanami przedcukrzycowymi.

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. Dostępne *on-line*: <http://www.eatlas.idf.org>. Accessed 4 December 2006.
2. Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 1): S1–S98.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2011; 12 (supl. A): A1–A46.
4. 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.
5. Knowler W.C., Barrett-Conner 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.
6. Vendrame F., Gottlieb P.A.: Prediabetes: prediction and prevention trials. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004; 33: 75–92.
7. Larson H., Lindgarde F., Berglund G., Ahren B.: Prediction of diabetes using ADA or WHO criteria in post-menopausal women: a 10-year follow-up study. *Diabetologia* 2004; 43: 1224–1228.
8. Santaguida P.L., Bailon C., Hunt D. i wsp.: Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *AHRQ Study* 2006; 128: 1–12.
9. Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B.: Otyłość jako choroba zapalna. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 249–257.
10. Boden G., Shulman G.I.: Free fatty acid in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32 (supl. 4): 28–32.
11. Qiao Q., Jousilahti P., Eriksson J., Tuomilehto J.: Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910–2914.
12. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A.: Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–1139.
13. Levitan E.B., Song Y., Ford E.S., Liu S.: Is non-diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2147–2155.
14. Balkau B., Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Pyorala K., DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group: Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor: the DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47: 2118–2128.
15. Draznin B.: Mechanism of mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2011; 3: 10.
16. Zhou X.H., Qiao Q., Zethelius B. i wsp.: Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53: 1867–1876.
17. Pirla L., Balcerzyk A., Okabe J., El-Osta A.: Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6: 665–675.
18. Libman I.M., Arslanian S.A.: Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm. Res.* 2007; 67: 22–34.
19. Cosson E., Hamo-Tchatchouang E., Banu I., Nguyen M.T., Chiheb S., Valensi H.B.: A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA_{1c} are measured in overweight and obese patients. *Diab. Metab.* 2010; 36: 312–318.
20. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S., Zeitler R., Klingensmith G.J.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2006–2007. Type 2 diabetes mellitus in child and adolescent. *Pediatr. Diabetes* 2008; 9: 512–526.
21. Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S.L. i wsp.: Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102–2107.
22. Conn V.S., Hafdahl A.R., Mehr D.R., LeMaster J.W., Brown S.A., Nielsen P.J.: Metabolic effects of interventions to increase exercise in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 913–921.
23. Perreault L., Kahn S.E., Christophi C.A., Knowler W.C., Hamman R.F., The Diabetes Prevention Program Research Group.: Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2009; 32: 1583–1588.
24. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. i wsp.: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
25. Lilly M., Godwin M.: Treating prediabetes with metformin. Systematic re-

- view and meta-analysis. *Can. Fam. Physician* 2009; 55: 363–369.
26. Li X., Zhang N., Li Y. i wsp.: Effect of metformin and rosiglitazone on peripheral insulin resistance and β -cell function in obesity: a double-blind randomized, controlled study. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39: 358–365.
27. Gargiulo P., Caccese D., Pignatelli P. i wsp.: Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 156–159.
28. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Piperi C. i wsp.: Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007; 56: 129–134.
29. Diamanti-Kandarakis E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.N.: Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 193–212.
30. Anisimov V.N.: Metformin for aging and cancer prevention. *Aging* 2010; 2: 760–774.
31. Colagiuri S.: Epidemiology of prediabetes. *Med. Clin. North. Am.* 2011; 95: 299–307.
32. Guijarro De Armas M.G., Monereo Megias S., Civantos Modino S., Montaña Martínez J.M., Iglesias Bolaños P., Durán Martínez M.: Prevalence of carbohydrate metabolism disturbances in a population of children and adolescents with severe obesity. *Endocrinol. Nutr.* 2010; 57: 467–471
33. Quinn S.M., Baur L.A., Garnett S.P., Cowell C.T.: Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes. Rev.* 2010; 11: 722–730.
34. Zahorska-Markiewicz B., Holeccki M.: Metformina, insulina i analogi GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 w otyłości. *Świat Med. Farm.* 2009; 10: 4–9.