

# NIEPRAWIDŁOWE WARTOŚCI GLIKEMII – CO DALEJ? STAN PRZEDCUKRZYCOWY U PACJENTÓW KARDIOLOGICZNYCH

Opracowanie:

**Iek. med. Dominika Spyra-Skrabaczewska**

Nadzór merytoryczny:

**prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec**

I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

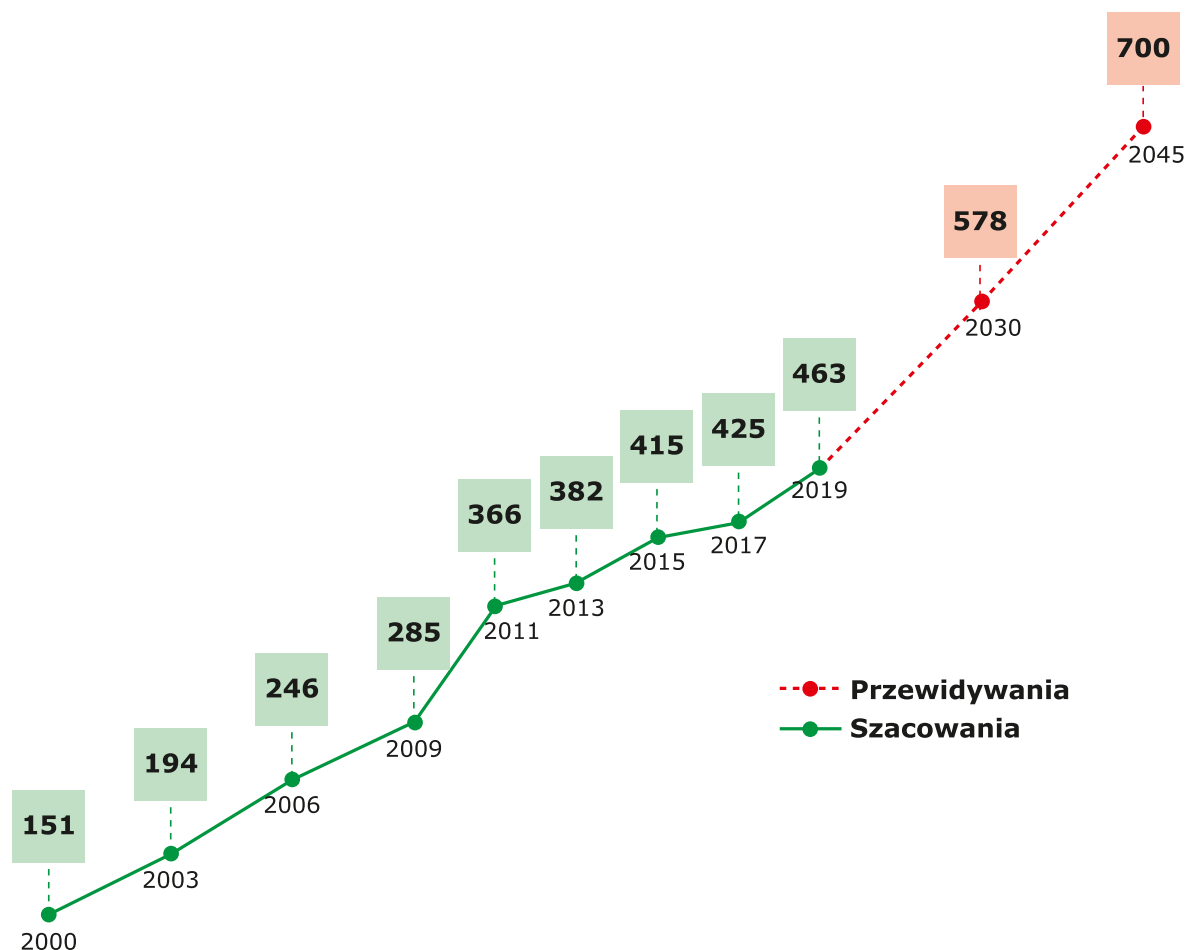
I Oddział Kardiologii, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. L. Gieca w Katowicach

Cukrzyca pozostaje chorobą cywilizacyjną cechującą się stale wzrastającą zapadalnością. Aktualne wyliczenia wskazują, że 9,3% osób dorosłych w wieku 20-79 lat, czyli aż 463 miliony ludzi, choruje na cukrzycę. *International Diabetes Federation* (IDF) szacuje, że do 2030 roku liczba ta wyniesie 578 milionów, a w ciągu kolejnych 25 lat prognozuje się wzrost zachorowań do 700 milionów. [1]

Poszukując źródła istotnego zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego należy wspomnieć o cukrzycy typu 2

(DM2 – *diabetes mellitus* 2), która stanowi około 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Warty nadmienienia pozostaje fakt, że ryzyko to wzrasta szybko i dynamicznie, jeszcze zanim u pacjenta rozwinie się jawna cukrzyca. Każdorazowo należy podkreślać więc rolę profilaktyki w postaci wczesnego rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania, również farmakologicznego.

**Ryc 1.** Szacunkowa liczba dorosłych chorych na cukrzycę (w milionach)<sup>1</sup>



Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*) to termin stosowany w odniesieniu do osób, u których stężenie glukozy wprawdzie nie spełnia kryteriów cukrzycy, ale jest już zbyt wysokie, aby można je było uznać za prawidłowe. Pozostaje on etapem pośrednim pomiędzy normoglikemią, a cukrzycą typu 2 i często jest pierwszym sygnałem mówiącym nam o nieprawidłowościach gospodarki węglowodanowej, które powinny nas zaniepokoić. Pacjentów ze stanem przedcukrzycowym definiuje się na podstawie obecności nieprawidłowej glikemii badanej na czczo (IFG – *Impaired Fasting Glycaemia*) i/lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT – *Impaired Glucose Tolerance*) rozpoznawanej w doustnym teście obciążenia glukozą. W przypadku, gdy wartość glikemii na czczo mieści się w zakresie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), mówimy

o IFG. Wynik ten obliguje nas do wykonania doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*) i jeżeli glikemia w 2. godzinie testu wyniesie 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l), wartość ta upoważnia nas do rozpoznania IGT. [2] *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza również rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego na podstawie wartości hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) w zakresie 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol). [3] Najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pozwalają rozpoznać cukrzycę na podstawie ustalonej wartości diagnostycznej hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  [ $\geq 48$  mmol/mol]). [2] Dotychczas nie ustalono jednak takiej wartości dla stanów przedcukrzycowych ze względu na małą czułość tej metody w odniesieniu do IFG (Tabela 1).

**Tab.1.** Kryteria diagnostyczne stanu przedcukrzycowego wg PTD, ADA, WHO / IDF oraz IEC. [4]

Zalecenia	IFG ( <i>Impaired Fasting Glucose</i> – nieprawidłowa glikemia na czczo)	IGG ( <i>Impaired Glucose Tolerance</i> – nieprawidłowa tolerancja glukozy)	$HbA_{1c}$
<b>PTD</b>	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	–
<b>ADA</b>	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)
<b>WHO/IDF</b>	110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)	–

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; ADA – *American Diabetes Association* (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne); WHO – *World Health Organization* (Światowa Organizacja Zdrowia); IDF – *International Diabetes Federation* (Światowa Federacja Cukrzycowa).

Przeważająca część pacjentów nie jest świadoma zagrożenia, jakie stanowi dla ich zdrowia stan przedcukrzycowy. Należy podkreślić, że stan przedcukrzycowy to nie tylko zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Metaanalizy badań obserwacyjnych pokazały, że *prediabetes* wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów z dowolnej przyczyny. [4,5] Stan przedcukrzycowy jest również związany z częstszym występowaniem raka wątrobowokomórkowego, endometrium oraz nowotworów przewodu pokarmowego, dlatego fundamentem procesu leczenia pozostaje edukacja chorego. [6] Przedmiotowa edukacja nie powinna dotyczyć jednakże tylko samego pacjenta. Niestety z obserwacji praktyki wynika, iż powyższy brak świadomości stanowi często pochodną lekceważenia przez personel medyczny zaleceń nakazujących poszukiwania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

**Badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy należy przeprowadzać raz na trzy lata u każdej osoby**

**powyżej 45. roku życia.** Powinno uwzględniać **oznaczenie glikemii na czczo lub wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)**. [3] Ponadto – niezależnie od wieku, powyższe badanie należy wykonać **co roku u osób z grup ryzyka**, tj. między innymi u pacjentów z nadwagą lub otyłością, nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią. Łatwo zauważyć, że opisany profil pacjenta dotyczy najczęściej pacjentów kardiologicznych z bogatą historią chorób sercowo-naczyniowych. Chorzy z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD – *cardiovascular disease*) również należą do grupy ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, dlatego tak ważne jest poszukiwanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie pacjentów. Skrupulatnie przeprowadzane badania przesiewowe pozwalają nie tylko wykryć cukrzycę na jej wczesnym etapie, ale przede wszystkim zdiagnozować *prediabetes* i tym samym odpowiednio szybko wdrożyć adekwatne postępowanie. Stan przedcukrzycowy nie powinien być postrzegany jako samodzielna jednostka kliniczna, lecz jako stan zwiększonego ryzyka cu-

krzycy i rozwoju chorób układu krążenia. Postępowanie z pacjentem kardiologicznym z wykrytym stanem przedcukrzycowym ma charakter dwuetapowy – po pierwsze, należy wdrożyć adekwatną profilaktykę dalszej progresji ryzyka sercowo-naczyniowego, a tym samym pojawienia się kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych, po drugie – koniecznym jest skupienie na adekwatnym leczeniu już rozpoznanych chorób układu krążenia współwystępujących z zaburzeniami wartości glikemii.

Podstawowym elementem zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów z rozpoznaniem *prediabetes* pozostaje **modyfikacja stylu życia**. W tym zakresie powinno dążyć się do **redukcji spożycia ilości kalorii w celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała, zaprzestania palenia tytoniu i ograniczenia spożycia wyrobów alkoholowych, a także (gdy brak jest ku temu przeciwwskazań) do uprawiania umiarkowanej lub intensywnej aktywności fizycznej przez co najmniej 150 minut tygodniowo**. [7] Utrwalanie i przypominanie zaleceń związanych z koniecznością dokonania zmian w stylu życia wraz z wspomnianą wyżej edukacją pacjenta, ma decydujące znaczenie w próbie utrzymania motywacji i wytrwałości chorych oraz uwytknienia korzyści płynących z prostych zachowań profilaktycznych. Najlepszy dowód na zasadność powyższej tezy stanowi badanie *U.S. Diabetes Prevention Program (DPP)*, w którym osobom z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego wyznaczono cele w postaci redukcji masy ciała o  $\geq 7\%$  oraz podejmowanie aktywności fizycznej o średniej intensywności przynajmniej przez 150 minut w tygodniu. Przedsięwzięcie powyższych kroków pozwo-

liło w grupie badanych na zmniejszenie ryzyka cukrzycy aż o 58% w ciągu zaledwie trzech lat. [8] Zgodnie z najnowszymi Wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi cukrzycy i stanu przedcukrzycowego zaleca się, aby dieta osób zagrożonych opierała się na składnikach niskotłuszczowych oraz niskokalorycznych. [7] Rola diet niskowęglowodanowych w postępowaniu u chorych na cukrzycę wciąż pozostaje niejasna. W badaniu PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) dieta śródziemnomorska wzbogacona oliwą z oliwek lub orzechami zmniejszała ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie osób z dużym ryzykiem CV, z których 49% chorowało na cukrzycę. [9] Równocześnie należy zaznaczyć, że aktywność fizyczna opóźnia progresję *prediabetes* do DM2, poprawia kontrolę glikemii oraz zmniejsza ryzyko CVD. Warto nadmienić, iż pacjenci odnoszą korzyści ze zwiększenia aktywności w jakimkolwiek stopniu – zmiany zaobserwowano już od niewielkich spacerów obejmujących zaledwie 1000 dodatkowych kroków dziennie, a najwyższą skuteczność aktywności fizycznej odnotowano u osób po 60. roku życia. Odnosząc się do problematyki stanu przedcukrzycowego u pacjentów kardiologicznych nie sposób pominąć szkodliwości używek, których popularność nie słabnie w znacznej części populacji. Każdorazowo należy zachęcać chorych do powstrzymania się od palenia tytoniu, a w razie konieczności wdrożyć leczenie farmakologiczne rozpoczynając od nikotynowej terapii zastępczej. Istotną kwestią pozostaje także leczenie innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jak nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia lipidowe.

**Tab.2.** Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.

### Zalecenia

U wszystkich chorych ze stanem przedcukrzycowym zaleca się redukcję masy ciała, głównie w oparciu o ograniczenie ilości spożywanych kalorii

U wszystkich chorych ze stanem przedcukrzycowym zaleca się wykonywanie umiarkowanego lub intensywnego wysiłku fizycznego przez co najmniej 150 minut tygodniowo, w tym ćwiczeń aerobowych i oporowych

U wszystkich chorych ze stanem przedcukrzycowym zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu oraz spożycia wyrobów alkoholowych

U wszystkich chorych ze stanem przedcukrzycowym należy rozważyć wczesne wdrożenie farmakoterapii (metformina)

Niestety, z uwagi na konieczność osiągnięcia wysokiego poziomu samodyscypliny oraz zmiany nawyków praktykowanych przez długie lata, postępowanie zachowawcze charakteryzuje się niewielkim poziomem skuteczności. W takiej sytuacji alternatywnym rozwiązaniem

staje się farmakoterapia. Obecnie jedynym lekiem rekomendowanym w leczeniu stanów przedcukrzycowych jest **metformina**. We wspomnianym wcześniej badaniu *Diabetes Prevention Program (DPP)*, które obejmowało ponad 3000 osób z *prediabetes*, metformina w dawce

2x 850 mg zredukowała ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 (względne zmniejszenie ryzyka cukrzycy o 31% w grupie leczonej metforminą 2x 850 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo). W 2015 r. opublikowano analizę 15-letniego *follow-up* uczestników badania DPP. Po 15 latach nadal utrzymywał się pozytywny efekt związany ze zmianą stylu życia lub zastosowaniem metforminy. W grupie behawioralnej ryzyko rozwoju cukrzycy było o 27%, a w grupie z metforminą o 18% mniejsze niż w grupie z placebo, co zrozumiałe – z biegiem czasu różnice się zmniejszały. Po 15 latach nie stwierdzono różnicy w częstości występowania powikłań mikroangiopatycznych pomiędzy wyjściowymi grupami, niemniej u osób, u których nie rozwinęła się cukrzyca, częstość powikłań mikronaczyniowych była znacznie mniejsza, co dostarcza kolejnego argumentu za prewencją cukrzycy. Oprócz działania przeciwcukrzycowego, które opiera się przede wszystkim na zmniejszeniu produkcji glukozy w wątrobie oraz zwiększeniu obwodowej wrażliwości na insulinę, metformina posiada również cenne – z punktu widzenia pacjenta kardiologicznego, działania kardioprotekcyjne. Farmakoterapia metforminą wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową poprzez hamowanie lipogenezy oraz nasilenie lipolizy skutkujących spadkiem lipoprotein o bardzo małej i niskiej gęstości (VLDL – *very low density lipoprotein*, LDL – *low density lipoprotein*) oraz wzrostem lipoprotein o dużej gęstości (HDL – *high density lipoprotein*). Dodatkowo, powoduje niewielką redukcję masy ciała, a przy tym nie powoduje hipoglikemii.

Wytyczne ESC wskazują jasne schematy postępowania w przypadku chorób sercowo-naczyniowych współistniejących z cukrzycą typu 2. Wciąż brak jest podobnych algorytmów dla stanów przedcukrzycowych, dlatego zaleca się, żeby w ich przypadku dążyć do takich samych celów terapeutycznych określanych dla poszczególnych kardiologicznych jednostek chorobowych jak w przypadku cukrzycy. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z zaburzeniami glikemii docelowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) wynosi  $\leq 130$  mmHg, ale nie mniej niż 120 mmHg, natomiast wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) powinna wynosić  $< 80$  mmHg, lecz nie  $< 70$  mmHg. Z kolei u osób w podeszłym wieku sugeruje się dążenie do wartości SBP w zakresie 130-139 mmHg. W przypadku zaburzeń gospodarki lipidowej należy oszacować ryzyko zdarzeń CV i wdrożyć leczenie farmakologiczne za pomocą statyn, dążąc do wskazanych wartości LDL dla odpowiednich grup ryzyka. [7]

Nieprawidłowe wartości glikemii pozostają diagnozowane nie tylko w gabinetach diabetologicznych, ale przede wszystkim w gabinetach lekarzy POZ oraz specjalistów kardiologów i internistów. W obliczu narastającej epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 należy dołożyć wszelkich starań, aby zapobiec rozwojowi cukrzycy typu 2. Trzeba

podkreślić, że niezależnie od specjalności, każdorazowe wdrożenie prewencji na wczesnym etapie rozpoznania zaburzeń węglowodanowych ma kluczowe znaczenie. Najważniejszym i najskuteczniejszym pozostaje postępowanie holistyczne – obejmujące swoim zakresem zarówno wspomnianą adekwatną farmakoterapię, jak również postępowanie zachowawcze nakierowane na modyfikację stylu życia.

### Bibliografia:

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th Edition. 2019
2. Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland 2021, s. 6-7; 9
3. American Diabetes Association. 2 Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl. 1):S15-S33
4. Huang Y., Cai X., Chen P., i wsp. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann. Med.* 2014 Dec; 46(8):684-92. DOI: 10.3109/07853890.2014.955 051
5. Huang Y., Cai X., Mai W. i wsp. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016 Nov 23;355:i5953. DOI: 10.1136/bmj.i5953
6. Huang Y., Cai X., Qiu M. i wsp. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014 Nov; 57(11):2261-2269. DOI: 10.1007/s00125-014-3361-2
7. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi, 2019
8. Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE., i wsp. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002
9. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. i wsp. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018