

Jak zapobiegać progresji do cukrzycy przy upośledzonej tolerancji glukozy i nieprawidłowej glikemii na czczo?

Ana Swanson, MD¹

Kerry Watrin, MD¹

Laura Wilder, MLS²

¹ Tacoma Family Medicine, Tacoma, Washington, USA

² University of Texas-Southwestern, Dallas, USA

How can we keep impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose from progressing to diabetes?

The Journal of Family Practice 2010;59(9):532-533

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

Podsumowanie dowodów

Pacjenci z IFG lub IGT mają podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy. W ostatnim przeglądzie Cochrane analizą objęto wyniki badań, których uczestnicy byli przydzielani do grupy z intensywnymi ćwiczeniami fizycznymi oraz poradnictwem dietetycznym lub do grupy ze standardowym poradnictwem, a okres obserwacji wynosił od 1 do 6 lat.¹ Wprawdzie wykazywano różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami w grupach terapeutycznych, jednak przeciętnie zalecano co najmniej 150 minut ćwiczeń fizycznych tygodniowo, a zalecenia dietetyczne definiowano jako poradnictwo świadczone przez dietetyka. Dzięki interwencjom związanym ze stylem życia częstość progresji stanów przedcukrzycowych do cukrzycy zmniejszyła się o 37%. W innej metaanalizie względne zmniejszenie ryzyka związane ze zmianami stylu życia wynosiło 49%.²

Najskuteczniejszym lekiem jest metformina; pomocne są również akarbozy i orlistat

We wzmiankowanej metaanalizie uwzględniono również wyniki 10 badań z randomizacją i grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność farmakoterapii, w tym stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy, fenforminy, akarbozy i glipizydu) oraz leku stosowanego w otyłości (orlistatu).² Najskuteczniejsza okazała się metformina, przy czym względne zmniejszenie ryzyka związane z jej stosowaniem wyniosło od 31 do 35% (liczba osób, które należało leczyć, żeby uniknąć rozwoju cukrzycy u jednego [NNT – number needed to treat]=7-14). Znamienne zmniejszenie częstości występowania progresji uzyskano również przy użyciu akarbozy i orlistatu. Glipizyd okazał się nieskuteczny w prewencji cukrzycy w badaniu na nielicznej grupie pacjentów.

W przeglądzie Cochrane z 2006 r. dotyczącym stosowania akarbozy uwzględniono 5 badań z randomizacją i grupą kontrolną, w tym projekt badawczy STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes), w którym względne zmniejszenie ryzyka oceniono na 22%.³

Odpowiedź oparta na dowodach

Pomocne są zmiana stylu życia i wybrane leki. Najbardziej skuteczne w zapobieganiu przemianie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG – *impaired fasting glucose*) i upośledzonej tolerancji glukozy (IGT – *impaired glucose tolerance*) w cukrzycę są interwencje zmierzające do obniżenia wyjściowej masy ciała o 5 do 10% oraz umiarkowanie intensywne ćwiczenia aerobowe, takie jak szybki chód przez 150 minut tygodniowo (stopień zaleceń: A, kilka metaanaliz, w tym najnowszy przegląd systematyczny Cochrane).

Do metod leczenia farmakologicznego o dowiedzionej skuteczności należą: podawanie metforminy (stopień zaleceń: A, metaanaliza), akarbozy (A: metaanaliza) i orlistatu (B: metaanaliza).

Wprawdzie pochodne tiazolidynedionów, w tym rozyglitazon, mogą zwalniać progresję stanów przedcukrzycowych (B: badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną), jednak ich stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem retencji płynów i wystąpienia niewydolności serca. Inhibitory ACE oraz sartany nie są zalecane w sytuacjach, w których jedynym powodem ich stosowania miałyby być zapobieganie rozwojowi cukrzycy u pacjentów z IGT lub IFG (B: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną różniące się wynikami).

Stosowanie rozyglitazonu niesie korzyści, ale również ryzyko

W badaniu DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication), przeprowadzonym na grupie 5269 osób z IGT lub IFG, porównywano leczenie rozyglitazonem ze stosowaniem placebo.⁴ Rozyglitazon zmniejszył częstość występowania cukrzycy (współczynnik ryzyka [HR – hazard ratio]=0,40; 95% przedział ufności [CI – confidence interval], 0,35–0,46; p<0,0001; NNT=5).

Z drugiej strony osoby z ramienia z rozyglitazonem były obciążone podwyższonym ryzykiem niewydolności serca. Ryzyko względne wynosiło 7,00 (95% CI, 1,59-30,76), a liczba pacjentów,

Kluczowe zagadnienia

- Modyfikacja stylu życia (obniżenie masy ciała i aktywność fizyczna) jest najlepszym sposobem zapobiegania progresji do cukrzycy u osób z nieprawidłową glikemią na czczo lub upośledzoną tolerancją glukozy.
- Pacjenci z rozpoznanymi stanami przedcukrzycowymi powinni być co roku monitorowani pod kątem rozwoju cukrzycy. Właściwymi metodami diagnostycznymi są w tym przypadku: oznaczanie glikemii na czczo lub doustny test tolerancji glukozy po 2 godzinach od jej podania.

którzy otrzymywali lek, w przeliczeniu na jedno niekorzystne zdarzenie zdrowotne [NNH – numer needed to harm] wyniosła 250. Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami pod względem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki badania są zgodne z najnowszymi dowodami, potwierdzającymi podwyższone ryzyko przewodnienia i niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą stosujących tiazolidinydiony.⁵

Nie zaleca się rutynowego stosowania inhibitorów ACE

Z wcześniejszych dowodów wynikało, że blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron może opóźnić wystąpienie cukrzycy.⁶ W badaniu DREAM zaplanowano ocenę wpływu stosowania ramiprylu w celu oceny tego działania u osób z IGT i IFG.⁷ Po trzech latach obserwacji nie wykazano wyższości ramiprylu nad placebo pod względem zmniejszania częstości występowania cukrzycy.

Z kolei u osób stosujących ramipryl zaobserwowano charakterystyczną tendencję do normoglikemii, wskazującą na umiarkowanie korzystny wpływ inhibitorów ACE na metabolizm glukozy. Obecnie jednak nie ma wskazań do rutynowego podawania

inhibitorów ACE w sytuacjach, w których jedynym powodem ich stosowania miałyby być zapobieganie cukrzycy.

Zalecenia

Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA – American Diabetes Association) z 2009 r. pierwszym etapem leczenia IGT lub IFG powinna być intensywna modyfikacja stylu życia, w tym udział w jednym z programów wsparcia ułatwiających obniżenie wyjściowej masy ciała o 5 do 10% oraz zwiększenie aktywności fizycznej do co najmniej 150 minut ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności w ciągu tygodnia (50-70% maksymalnej częstości rytmu serca).⁸ Warunkiem osiągnięcia sukcesu jest regularne korzystanie z poradnictwa.

Metformina może być uzupełnieniem zmiany stylu życia u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem progresji do cukrzycy definiowanym jako:

- współwystępowanie IGT, IFG oraz jednego z następujących czynników ryzyka: hemoglobina A1C >6%, nadciśnienie tętnicze, niskie stężenie cholesterolu HDL, podwyższone stężenie triglicerydów lub cukrzyca u krewnego pierwszego stopnia
- otyłość
- wiek powyżej 60 lat.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne odradza stosowanie innych leków w prewencji cukrzycy z uwagi na koszty, działania niepożądane oraz brak dowodów trwałości działania farmakologicznego. Pacjenci z rozpoznanymi stanami przedcukrzycowymi powinni być co roku monitorowani pod kątem rozwoju cukrzycy. Właściwymi metodami diagnostycznymi są w tym przypadku: oznaczanie glikemii na czczo lub doustny test tolerancji glukozy po 2 godzinach od jej podania.

© Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.
piśmiennictwo na str. 110



Komentarz:

dr hab. med. Adam Stefański
Zakład Zdrowia Publicznego,
Pomorski Uniwersytet
Medyczny, Szczecin

Cukrzyca typu 2 jest bardzo rozpowszechnioną chorobą, która prowadzi do wystąpienia odległych powikłań, co dla osoby nią dotkniętej oznacza obniżenie komfortu, a nawet skrócenie życia. To narastający problem społeczny i ekono-

miczny, a jego pełny obraz ujawnia się z kilkunastoletnim opóźnieniem, gdy trzeba leczyć i wspierać osoby, u których doszło do rozwoju powikłań.

Kwestia zapobiegania rozwojowi cukrzycy jest z tego względu jednym z najbardziej istotnych zagadnień zdrowia publicznego. Trwają badania mające na celu poznanie patogeny choroby, tak by można było przedsięwziąć skuteczne środki prewencyjne. W świetle aktualnej wiedzy cukrzyca typu 2 jest przede wszystkim chorobą komórek β trzustki, odpowiedzialnej za wydzielanie insuliny. Różne czynniki, w tym bardzo istotne wpływy środowiskowe, takie jak nieodpowiednia dieta i brak wysiłku fizycznego, obciążają dodatkowo chore komórki β , prowadząc do rozwoju cukrzycy.

Nie ma obecnie sposobów wyleczenia choroby komórek β . Wielokrotnie udowodniono natomiast, że można efektywnie hamować rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej, głównie poprzez różnego rodzaju działania zmniejszające zapotrzebowa-

nie na insulinę. Należą do nich obniżenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej (niezależnie od insuliny poprawia ona przyswajanie glukozy przez różne tkanki, na przykład mięśnie), modyfikacja diety, a także stosowanie niektórych leków.

W komentowanym artykule¹ autorzy krótko podsumowują obecny stan wiedzy na temat możliwości zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2, powołując się przede wszystkim na metaanalizy dużych badań klinicznych.

W ostatnim czasie opublikowano wyniki dwóch dużych badań klinicznych, których autorzy nie uwzględnili w swojej pracy. Pierwsze to badanie NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research Trial), w którym oceniano wpływ podawania nateglinidu (leku stymulującego wydzielanie insuliny) lub walsartanu osobom z upośledzoną tolerancją glikemii na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.^{2,3} Po pięciu latach leczenia wykazano, że nateglinid nie zapobiegał rozwojowi cukrzycy, natomiast u osób otrzymujących walsartan zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę o 14%.

W innym, o wiele mniejszym badaniu o akronimie CANOE, przeprowadzonym u 207 osób z upośledzoną tolerancją glukozy, podczas prawie czteroletniej obserwacji wykazano, że jednoczesne podawanie małej dawki rozyglitazonu i metforminy skutecznie zmniejsza ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 przy minimalnej liczbie objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków.⁴

Badania te nie wpłynęły jednak istotnie na stanowisko głównych towarzystw naukowych dotyczące zapobiegania cukrzycy. Aktualne zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawiono w komentowanej pracy.

Również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) wydało wytyczne dotyczące prewencji cukrzycy.⁵ Wskazują one na konieczność prowadzenia badań przesiewowych za pomocą oznaczania glikemii na czczo lub testu tolerancji z użyciem 75 g glukozy co 3 lata u każdej osoby powyżej 45. roku życia, a raz w roku u osób z podwyższonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Pacjentom ze stanem przedcukrzycowym (upośledzona tolerancja glukozy lub nieprawidłowa glikemia na czczo) należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Podkreśla się przy tym rolę edukacji – osoby te powinny wiedzieć o korzyściach związanych ze zmianą stylu życia, a powtarzanie porad w tym zakresie decyduje o skuteczności prewencji. Spośród leków, które w połączeniu ze zmianą stylu życia mogą pomóc zapobiec cukrzycy, w zaleceniach PTD wymienia się metforminę i akarbozę. Trzeba jednak przy tym pamiętać, że żaden preparat przeciwcukrzycowy dostępny na rynku nie jest zarejestrowany we wskazaniu prewencji cukrzycy. U osób z zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę należy ponadto unikać leków o działaniu diabetogennym.

W 2010 r. ukazały się również europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania cukrzycy typu 2, będące efektem ogólnoeuropejskiego projektu o akronimie IMAGE (Development and Implementation of a European Guideline and Training Standards for Diabetes Prevention), sfinansowanego przez Unię Europejską.⁶ Autorzy tych zaleceń zwracają uwagę na fakt, że otyłość i siedzący tryb życia są głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy poddającymi się modyfikacji i podkreślają znaczenie interwencji leczniczej mającej na celu zmianę stylu życia, zwłaszcza w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania. Z badań klinicznych wynika, że wdrażając zmianę stylu życia u 6-7 osób przez 1,8 do 4,6 lat, można zapobiec rozwojowi cukrzycy typu 2 u jednej dorosłej osoby ze stanem przedcukrzycowym. Dlatego zaleca się wyszukiwanie osób z wysokim ryzykiem zachorowania na cukrzycę według określonej strategii, na podstawie specjalnych kwestionariuszy, a następnie wykonywanie doustnego testu tolerancji glukozy jako badania przesiewowego. Zmiana stylu życia powinna prowadzić do trwałego obniżenia masy ciała o ponad 5% poprzez ćwiczenia fizyczne o umiarkowanym nasileniu przez 30 minut dziennie i stosowanie diety wzbogaconej w błonnik (≥ 15 g na każde 1000 kcal), o zawartości tłuszczu dostarczającej $\leq 35\%$ energii, z ograniczeniem tłuszczów nasyconych i postaci trans do $< 10\%$ całkowitego dostarczania kalorii. Postępowanie farmakologiczne jest traktowane jako opcja dodatkowa, ze wskazaniem na metforminę, akarbozę i orlistat jako leki o udowodnionym działaniu. Podkreśla się znaczenie edukacji i wsparcia na poziomie populacyjnym poprzez właściwą politykę dotyczącą zdrowia publicznego.

Chorzy na cukrzycę typu 2 najczęściej umierają z powodu zawału mięśnia sercowego i jego następstw oraz innych powikłań makroangiopatycznych. Zasadne wydaje się więc pytanie: co z innymi czynnikami ryzyka? Czy powinno nas interesować wyłącznie wykrycie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, czy też może badania przesiewowe powinny dotyczyć jednocześnie obecności innych czynników ryzyka dotyczącego układu krążenia? Idąc tym tropem myślenia, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca obserwację w kierunku występowania innych czynników ryzyka chorób układu krążenia (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) u osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia cukrzycy, a gdy są obecne – ich leczenie.

Jednym z największych wyzwań zdrowia publicznego wydaje się wypracowanie najbardziej efektywnego modelu postępowania na poziomie populacyjnym, uwzględniającego zarówno cukrzycę, jak i inne czynniki ryzyka, w celu zmniejszenia częstości występowania incydentów w układzie krążenia.

piśmiennictwo na str. 110