

# Prediabetické stavy

P. Galajda, Mi. Mokáč, M. Mokáč

## Súhrn

Prediabetické stavy zahŕňajú poruchy metabolizmu cukrov súvisiace s inzulínovou rezistenciou, ako je hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a/alebo hranične zvýšený glykovaný HbA<sub>1c</sub>. Diagnostikujú sa podľa hladiny glykémie nalačno (5,6–6,9 mmol/l), dvojhodinové glykémie pri orálnom glukózo-tolerančnom teste (7,8–11,1 mmol/l) a hladiny HbA<sub>1c</sub> (5,7–6,4 % podľa DCCT). Spájajú sa s vyšším rizikom vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2). V prevencii vzniku DM2 má význam hlavne fyzická aktivita v rozsahu 30 min päť dní v týždni, optimálne denne. V prípade farmakologickej liečby sa dokázala účinnosť podávania metformínu, ktorý by mohol byť podávaný pri stavoch s vysokým rizikom konverzie na DM2 a niektorých antihypertenzív, najmä sartanov. V prípade liečby aterogénnej dyslipidémie statínmi sa mierne zvyšuje riziko vzniku DM2 pri prediabetických stavoch, ale kardiovaskulárny benefit z liečby niekoľkonásobne prevažuje nad týmto rizikom.

## Kľúčové slová

prediabetické stavy – diabetes mellitus 2. typu – glykovaný hemoglobín – metformín – sartany – statíny

## Summary

**Prediabetic states.** Prediabetic conditions include glucose metabolism disorders associated with insulin resistance, as fasting borderline glycaemia (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and/or borderline increased glycosylated HbA<sub>1c</sub>. They are diagnosed according to fasting glycaemia (5.6–6.9 mmol/L), 2-hour glycaemia in the oral glucose tolerance test (7.8–11.1 mmol/L) and HbA<sub>1c</sub> level (5.7–6.4 % according to DCCT). They are associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (DM2). Of primary importance in DM2 prevention is at least 30 minutes' physical activity five times a week, or preferably every day. In the case of pharmacotherapy, the administration of metformin was shown to be effective and could be used in conditions with a high risk of DM2 conversion and some antihypertensives, mainly sartans. In the case of atherogenic dyslipidaemia treatment with statins, a moderately increased risk of DM2 in prediabetic conditions is observed, but the cardiovascular benefit from the treatment outweighs this risk manifold.

## Keywords

prediabetic states – type 2 diabetes mellitus – glycosylated haemoglobin – metformin – sartans – statins

## ÚVOD

Prediabetické stavy, nazývané podľa oficiálnych odporúčaní ako kategórie zvýšeného rizika diabetes mellitus 2. typu (DM2), zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (*impaired fasting glucose*; IFG) a porušenú glukózovú toleranciu (*impaired glucose tolerance*; IGT). Americká diabetologická asociácia (ADA) v januári 2010 odporučila vyšetrenie glykovaného HbA<sub>1c</sub> v diagnostike DM a definovala novú kategóriu kategórie zvýšeného rizika DM2 s hranične zvýšeným HbA<sub>1c</sub> [1], avšak o význame glykovaného HbA<sub>1c</sub> v diagnostike prediabetických stavov a DM2 sa stále diskutuje. Prediabetické stavy sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku DM2 a tvoria základnú a najdôležitejšiu súčasť všetkých rizikových skórovaných systémov.

## HRANIČNÁ GLYKÉMIA NALAČNO

Izolovaná IFG je definovaná podľa kritérií ADA ako glykémia nalačno v rozmedzí 5,6–6,9 mmol/l s normálnou glykémiou po 2 hod oGTT [1]. Pôvodná dolná hraničná hodnota 6,1 mmol/l, navrhovaná expertmi Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) bola posunutá na hranicu 5,6 mmol/l kvôli detekcii väčšieho množstva rizikovej populácie a odporúča ju aj Slovenská diabetologická spoločnosť. IFG je charakterizovaná inzulínovou rezistenciou špecificky v oblasti pečene a stacionárnou dysfunkciou B-buniek pankreasu dôsledkom zníženia ich masy, prejavujúcou sa poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu. Vyskytuje sa hlavne u európskych mužov a na jej výskyt má významný vplyv genetická predispozícia (vrátane polymorfizmu predispozič-

ného génu *TCF7L2*). Spája sa so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ako aj rizikom konverzie do DM2, ktoré je vyššie o 50 % v priebehu 10 rokov. V porovnaní s kombinovanou poruchou IFG s IGT v prípade izolovanej IFG býva menšia prevalencia KV rizikových faktorov, zahrnutých do koncepcie metabolického syndrómu (MS), ako je centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia spojená so zvýšenou hladinou triacylglycerolov (TG) a zníženou hladinou HDL-cholesterolu a artériová hypertenzia. Takisto aj KV riziko je nižšie [2,3].

## PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCIA (IGT)

Izolovaná IGT je definovaná dvojhodinovou glykémiou po oGTT v rozmedzí 7,8–11,1 mmol/l, pričom glykémia nalačno je normálna. Charakterizovaná

je periférnou inzulínovou rezistenciou v oblasti kostrového svalstva a progresívnou redukcíu masu B-buniek, prejavujúcou sa defektom včasnej aj neskorej fázy sekrécie inzulínu. V etiológii dominujú získané rizikové faktory, ktoré sú spoločné pre obezitu, ako je znížená fyzická aktivita a nezdravá diéta. Pri oboch prediabetických stavoch sa vyskytujú aj poruchy inkretínovej osi (znížená sekrécia inzulínotropných hormónov, ako peptidu podobného glukagónu – GLP-1 a zvýšená sekrécia glukagónu). IGT je asociovaná so zvýšeným výskytom KV rizikových faktorov a zvýšeným KV rizikom, ako aj s rizikom konverzie do DM2, ktoré je najvyššie pri kombinovanej poruche IGT s IFG [2,3].

### HRANIČNE ZVÝŠENÝ HbA<sub>1c</sub> AKO NOVÝ PREDIABETICKÝ STAV

ADA v roku 2010 zaviedla vyšetrenie glykovaného HbA<sub>1c</sub> v diagnostike DM s hranicou nad 6,5 % podľa DCCT a definovala novú kategóriu prediabetu s hranične zvýšeným HbA<sub>1c</sub> v rozmedzí 5,7–6,4 % [1]. Jeden z hlavných argumentov na zavedenie HbA<sub>1c</sub> do diagnostiky bola variabilita hladín glykémii. Dôsledkom rôznych vplyvov hodnoty glykémii oscilujú a nie sú každý deň rovnaké aj za porovnateľných podmienok. Intraindividuálna variabilita hladín glykémii sa odhaduje do 5 %. Okrem toho preanalytická a analytická chyba vyšetrenia môže zapríčiniť posun výsledku v mmol/l o niekoľko desiatín a tým, napr. diagnóza DM v rozmedzí tesne nad 7 mmol/l, nemusí byť opakovaným vyšetrením potvrdená [1,4].

Stanovenie HbA<sub>1c</sub> v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, napr. dôsledkom stresových situácií. Jeho hladiny sa postprandiálne nemenia, preto sa môže vyšetrovať kedykoľvek v priebehu dňa, pričom vyšetrený nemusí byť nalačno. Hladiny HbA<sub>1c</sub> úzko korelujú s hodnotami priemernej glykémie, hoci existuje v tomto prípade interindividuálna variabilita dôsledkom rôzneho stupňa odbúravania glykovaného he-

moglobínu enzymatickou deglykozyláciou. Pri monitorovaní jeho hladín hrá aj úlohu, či v sledovanom dvojmesačnom období boli vyššie hyperglykémie na začiatku 6–7 týždňov alebo na konci obdobia 1–2 týždne pred stanovením, keď majú väčší vplyv na zvýšenie hodnoty HbA<sub>1c</sub> [4].

Nevýhodou stanovenia HbA<sub>1c</sub> je až 15-násobne vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia, hlavne v rozvojných krajinách a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch spojených s kratším prežívaním erytrocytov, zahŕňajúcich hemoglobínopatie, stavy so zvýšeným obratom erytrocytov, napr. pri hemolytických anémiách alebo gravidite a nedostatok železa v organizme. Interpretáciu výsledkov sťažuje aj liečba železom, erytropoetínom a transfúziami erymasy. V prípade anémie sú pri rovnakých hladinách glykemických parametrov hodnoty HbA<sub>1c</sub> vyššie oproti neanemickému pacientom, a tým sa špecifická vyšetrenia znižuje [5]. V týchto prípadoch sa diagnóza prediabetických stavov a DM stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií [1].

Hranične zvýšený HbA<sub>1c</sub> v rozsahu 5,7–6,4 % je novou kategóriou prediabetických stavov. Fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch vyššie uvedených etiopatogenetických možností, tj. IFG a IGT. So zvyšovaním hladiny HbA<sub>1c</sub> sa kontinuálne zvyšuje riziko KV ochorení, ako aj riziko vzniku DM2. V priebehu piatich rokov pri hladinách 5,5–6,0 % dochádza k rozvoju DM2 u 9–25 % prípadov, pri hladinách 6,0–6,5 % až u 25–50 % prípadov a riziko sa zvyšuje až 20-násobne v porovnaní s HbA<sub>1c</sub> pod 5 % podľa DCCT [6].

O význame zavedenia tejto novej kategórie prediabetických stavov sa v súčasnosti diskutuje s kontroverznými názormi. Senzitivita vyšetrenia HbA<sub>1c</sub> pri diagnostike DM2, ako aj prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a dvojhodinovou glykémiou po oGTT. Napríklad hladinou HbA<sub>1c</sub> nad

6,5 % sa zachytí o tretinu menej prípadov DM v porovnaní s glykémiou nalačno nad 7,0 mmol/l [7,8] a potvrdí sa iba 30–40 % izolovanej IGT pri použití HbA<sub>1c</sub> v rozmedzí 5,6–6,9 mmol/l [9]. Pri použití HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s oGTT sa diagnostikovalo menej prípadov DM (38 % verzus 42 %) a prediabetického stavu (11 % verzus 15 %) [10].

Na druhej strane niektoré štúdie u stredomorskej európskej populácie potvrdili skôr vyššie zachytenie rizikovej populácie pri použití HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s glykemickými parametrami. V španielskej štúdii u 2 144 nediabetických dospelých subjektov použitie HbA<sub>1c</sub> detegovalo v porovnaní s glykémiou nalačno viac prípadov dysglykémie (32 % vs 14,8 %) a DM2 (3 % vs 1,7 %) [11]. V populačnej talianskej štúdii u 774 nediabetických subjektov bola 90,9 % zhoda v diagnostike MS a IR, hodnotenej počas oGTT, pri použití HbA<sub>1c</sub> a glykémie nalačno. Avšak použitie HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s glykémiou nalačno zachytilo viac subjektov, spĺňajúcich kritériá MS (42,1 % vs 39,7 %) [12]. Aj u gréckych pacientov s MS sa diagnostikovalo štatisticky významne viac prípadov DM2 za použitia HbA<sub>1c</sub> ako glykémiou nalačno (54,9 % vs 38,7 %) [13].

Existujú aj rozdiely v interpretácii výsledkov v závislosti od svetových populácií. Viaceré štúdie poukázali, že hladiny HbA<sub>1c</sub> sú vyššie u afroamerickej, hispánskej, indiánskej a ázijsko-americkéj populácie v porovnaní s európskou bielou populáciou aj po adjustácii výsledkov na faktory ovplyvňujúce hladiny glykémie. Teda nie sú dôsledkom horšej glykemickkej kontroly u týchto populácií a etnických minoritných skupín v USA, ale skôr vyplývajú z rozdielnej glykémie hemoglobínu alebo rozdielov v prežívaní erytrocytov [14,15]. Hladiny HbA<sub>1c</sub> sú v porovnaní s európskou populáciou vyššie u afroamerickej populácie pri porovnateľných glykemických parametroch a lepšie diagnostikujú dysglykémiu ako glykémia nalačno. Falošne pozitívne výsledky sú častejšie u africkej populácie, kým v prípade európskej bielej populácie sú častejšie falošne negatívne vý-

sledky [16,17]. Vyšetrenie HbA<sub>1c</sub> má v porovnaní s glykemickými parametrami vyššiu senzitivitu a predikciu DM aj u indickej populácie a oproti glykemickým parametrom charakterizuje čiastočne odlišný prediabetický stav [18]. Dobrú koreláciu HbA<sub>1c</sub> s glykémiou nalačno pri diagnostike DM a predikcii vzniku DM pri prediabetických stavoch potvrdili aj viaceré štúdie u ázijskej populácie v Japonsku, Číne a Južnej Kórey [19–24].

Niektoré štúdie poukazujú, že pomocou HbA<sub>1c</sub> môžeme na rozdiel od glykémie nalačno detegovať čiastočne odlišnú poruchu metabolizmu glukózy. U subjektov s MS glykémia nalačno lepšie korelovala s kardiometabolickými abnormalitami (systolický tlak krvi, parametre IR), kým HbA<sub>1c</sub> s ostatnými parametrami MS (viscerálna obezita, aterogénna dyslipidémia, parametre subklinického zápalu) [12]. U subjektov s hranične zvýšeným HbA<sub>1c</sub> boli potvrdené aj zvýšené hladiny inhibítora plazmínogénového aktivátora PAI-1 [25]. Na bližšiu charakterizáciu tohto nového prediabetického stavu sú však potrebné ďalšie štúdie.

Vzhľadom na heterogenitu chorých s DM a prediabetickými stavmi a senzitivitu jednotlivých vyšetrovacích metód, ide v prípade glykémie nalačno, dvojhodinové glykémie po oGTT a HbA<sub>1c</sub> skôr o vzájomne sa dopĺňujúce možnosti diagnostických vyšetrení. Treba ešte preveriť citlivosť kombinácie glykémie nalačno s HbA<sub>1c</sub> pri detekcii prediabetických stavov ako potenciálnu možnosť náhrady oGTT [6].

## HODNOTENIE RIZIKA KONVERZIE PREDIABETICKÝCH STAVOV DO DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Riziko konverzie prediabetických stavov do DM2 sa využívajú rizikové skórované systémy, ktoré vypočítajú pravdepodobnosť vzniku DM2 za obdobie 5–10 rokov. Skóre sa vypočítava na základe prítomnosti prediabetických stavov a ostatných komponentov metabolického syndrómu, ako aj na základe genetickej predispozície v zmysle prítomnosti DM2 u prvostupňových prí-

**Tab. 1. Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa konsenzu AHA/NHLBI a IDF.**

### Pozitívita 3 z 5 kritérií

- 1) Abdominálna obezita: obvod pásu > 102 cm u mužov, > 88 cm u žien pre vysoké riziko a > 94 cm u mužov, > 80 cm u žien pre stále vyššie riziko.
- 2) Hraničná glykémia nalačno: 5,6–6,9 mmol/l a/alebo porušená glukózová tolerancia: dvojhodinová glykémia 7,8–11,1 mmol/l alebo DM2.
- 3) Hypertriacylglycerolémia: > 1,7 mmol/l.
- 4) Znížené hodnoty HDL cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien.
- 5) Zvýšené hodnoty TK: > 130/85.

buzných. V prípade MS sa v súčasnosti najviac odporúčajú kritériá konsenzu návrhov ATP III (AHA/NHLBI) a IDF, ktoré uvádza tab. 1 [26].

## LIEČBA PREDIABETICKÝCH STAVOV A PREVENCIA DIABETES MELLITUS

Cieľom liečby prediabetických stavov je zabrániť konverzii prediabetických stavov na DM2. Dôležité je z tohto hľadiska nielen ovplyvnenie porúch metabolizmu glukózy, ale podobne ako v prevencii KV ochorení aj komplexné ovplyvnenie ďalších komponentov MS. Aj v prípade obezity, aterogénnej dyslipidémie a arteriovej hypertenzie by sme mali preferovať liečebné postupy, ktoré priaznivo pôsobia aj na prediabetické stavy a pri najmenšom nedochádza k zhoršovaniu glukózových parametrov [6,27].

Primárnym a najdôležitejším postupom je nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou, čo sa potvrdilo viacerými preventívnymi štúdiami u európskej populácie, ako DPP (Diabetes Prevention Programme), DPPS (U.S. Diabetes Prevention Program outcomes Study) alebo FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study). Odporúča sa pravidelná vytrvalostná fyzická aktivita na úrovni strednej námahy (napr. rýchlejšia chôdza) prinajmenšom 150 min týždenne (optimálne 30 min denne). Rýchla a radikálna redukcia telesnej hmotnosti nie je vhodná a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5–10 %

v priebehu šiestich mesiacov. Preventívne na rozvoj DM2 vplyva aj diéta spojená s redukciami energetického príjmu a príjmom živočíšnych tukov. Dokázaný bol aj priaznivý vplyv príjmu vláknin v potrave v množstvo 14 g/1000 kcal a požívanie celozrnných potravín [6,28].

Farmakologická liečba je indikovaná na ovplyvnenie nasledujúcich komponentov MS:

### a) Inzulínová rezistencia a poruchy metabolizmu cukrov

Priaznivé ovplyvnenie IR u chorých s IGT pôsobí protektívne na konverziu prediabetických stavov na DM2 a znižuje riziko KV komplikácií. Preventívny účinok bol v tomto zmysle overený u dostupných inzulinosenzitívov.

Preventívne u chorých s IGT pôsobí **metformín**, ktorý v dávke 850 mg/deň znižuje rozvoj DM2 o 30 %, jeho účinok však nie je vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. V spomínaných štúdiách DPP a DPPOS sa potvrdilo, že znižuje riziko konverzie IGT na DM2 o 26–32 % a u žien s gestačným DM až o 50 %. Podľa názoru expertov by mal byť rovnako priaznivo účinný aj v prípade IFG a hraničného HbA<sub>1c</sub>. Priaznivo pôsobí hlavne u obéznych jedincov s BMI nad 35 kg/m<sup>2</sup> a hyperglykémiou nalačno, účinnejší je v mladších vekových skupinách do 45 rokov. Znižuje aj riziko KV komplikácií, ako potvrdila štúdia UKPDS. Metformín je v súčasnosti jediný antidiabetický liek, ktorý možno podávať

na základe odporúčaní expertov ADA pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2 ( $HbA_{1c}$  nad 6 %, obezita s BMI nad  $35 \text{ kg/m}^2$ , aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných), ale táto indikácia nie je zatiaľ u nás schválená [6,28,29].

Prevenia konverzie prediabetických stavov na DM2 sa potvrdil aj pri **glitazónoch (tiazolidíndiónov)**, aktivátorov receptorov typu PPAR $\gamma$ . Protektívny účinok v rozvoji DM2 sa predpokladal na základe priaznivého účinku troglitazónu v malej štúdii TRIPOD (Troglitazone In Prevention Of Diabetes), potvrdil sa pre rosiglitazón v štúdii DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) a pre pioglitazón v ACT-NOW (Actos Now for Prevention of Diabetes). Priaznivý KV účinok pioglitazónu bol overený v štúdii PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events). Podávanie glitazónov pri prediabetických stavoch sa však neodporúča pre nedostatok replikačných štúdií, vyššiu cenu alebo možné nežiaduce účinky. Tohto času je dostupný na trhu iba pioglitazón, troglitazón bol stiahnutý pre hepatotoxicitu a rosiglitazón pre možné KV riziko [12,30–32].

Ako dokázala štúdia STOP-NIDDM preventívny účinok na vznik DM2 má aj podávanie **akarbózy**, inhibítora črevnej alfa-glukozidázy, čím sa znižuje vstrebávanie sacharidov a znižuje postprandiálny vzostup glykémie. V oficiálnych štandardoch sa zatiaľ s používaním akarbózy v prevencii DM2 neuvažuje, zrejme aj dôsledkom častých nežiaducich účinkov v zmysle sociálne neúnosnej flatulencie [6,33].

Vzhľadom na dysfunkciu B-buniek ako základného etiopatogenetického faktora konverzie prediabetických stavov sa skúmal aj potenciálny benefit ovplyvnenia sekrécie inzulínu, resp. substitučná liečba inzulínom. V prípade **glinidov** (nateglinid) sa však v štúdii NAVIGATOR nepotvrdil ich vplyv v prevencii DM2 [31]. V nedávno publikovanej štúdii ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Gla-

rgine Intervention) sa dokázal preventívny účinok podávania **inzulínového analógu glargín**, ktorý znižuje konverziu IGT do DM2 o 30 % [34]. V tejto indikácii sa však zatiaľ používanie inzulínových analógov nepredpokladá.

### b) Obezita

Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa spája u chorých s IGT so znížením rozvoja DM2. Tento účinok sa potvrdil aj podávaním orlistatu, inhibítora gastrointestinálnych lipáz, v štúdii XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects). Cieľom liečby je zníženie telesnej hmotnosti o 5–15 % diétnymi opatreniami a zvýšením fyzickej aktivity a pri ich nedostatočnej účinnosti farmakologickou liečbou (v súčasnosti dostupný iba orlistat). Pri extrémnej obezite s BMI >  $40 \text{ kg/m}^2$  možno zvážiť chirurgické bariatrické postupy s dokázaným priaznivým preventívnym účinkom na vznik DM2 v štúdii SOSS (Swedish Obese Subjects Study) [35,36].

### c) Dyslipidémia

Dyslipidémie pri MS môže priaznivo ovplyvniť statínmi a fibrátmi, ktoré znižujú riziko nepriaznivých KV príhod a KV mortalitu. Predpokladalo sa, že statíny by mohli mať protektívny význam aj v prevencii konverzie IGT na DM2 na základe post hoc analýzy štúdie WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) v prípade pravastatínu [37]. Predčasne ukončená štúdia JUPITER však upozornila na štatisticky významný vzostup nových prípadov DM2 v ramene pacientov liečených rosuvastatínom oproti ramenu s placebom. Následne publikované metaanalýzy potvrdili, že u chorých s prediabetickým stavom dochádza k mierne zvýšenému riziku konverzie na DM2 (RR 1,09–1,12) a ide najskôr o skupinový efekt statínov, hoci pri podávaní 40 mg pravastatínu sa potvrdilo najnižšie riziko (RR 1,07) v porovnaní s 80 mg atorvastatínu (RR 1,15) a 20 mg rosuvastatínu (RR 1,25). Mechanizmus diabetogénneho účinku statínov nie je jasný a môže sa na ňom podieľať zníže-

nie expresie glukózového transportéra GLUT-4 v adipocytoch a znížená produkcia adiponektínu v tukovom tkanive. Pri hodnotení podávania statínov benefit zníženia KV rizika významne prevláda nad rizikom DM2. Na jeden nový prípad DM2 sa dosiahne prevencia troch KV príhod, resp. pre novozistený jeden prípad DM2 do roka treba liečiť až 498 pacientov, kým na prevenciu jednej KV príhody do roka iba 155 pacientov [38–43].

### d) Artériová hypertenzia

Ovplyvnenie vysokého tlaku krvi podľa štandardných medzinárodných odporúčaní sa spája so znížením rizika KV príhod aj u chorých s MS. Post hoc analýza štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), ako captopril CAPP (CAptopril Prevention Project v r. 1999) pre kaptopril, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation v r. 2001) pre ramipril, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial v r. 2002) pre lisinopril a so sartánmi, jako LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension v r. 2002) pre losartan a VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation v r. 2005) poukázali na ich priaznivý účinok aj pri prevencii rozvoja DM2. Metaanalýza týchto štúdií dokázala, že inhibítory ACE a sartany znižujú riziko vzniku DM2 o 25 % [44]. Prospektívna štúdia DREAM však v prípade ramiprilu nepotvrdila jeho vplyv na zníženie rizika DM2 u chorých s IFG a IGT, ale v skupine liečených ramiprilom bolo na konci štúdie viac jedincov, ktorí dosiahli normálne hodnoty glykémie na konci štúdie. Redukciu konverzie prediabetických na DM2 stavov pri podávaní valsartanu potvrdila štúdia NAVIGATOR. Prospektívna štúdia TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease v r. 2011) potvrdila, že telmisartan neovplyvňuje na riziko DM2 u starších probandov s vysokým KV rizikom, a tak treba začať s prevenciou už skôr, v mladších vekových skupinách [45]. Používanie týchto liekových skupín sa odporúča

aj vzhľadom na ich priaznivé ovplyvnenie KV rizikových faktorov, ako aj mikroalbuminúrie [30,31,44].

## ZÁVER

Prediabetické stavy, nazývané aj ako kategórie zvýšeného rizika DM2, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (IFG), porušenú glukózovú toleranciu (IGT) a novú kategóriu s hranične zvýšeným HbA<sub>1c</sub> v rozmedzí 5,7–6,4 %, ktorý fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch etiopatogenetických možností, tj. IFG a IGT. Stanovenie HbA<sub>1c</sub> v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, pričom vyšetrený nemusí byť nalačno. Jeho nevýhodou je vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch, zahrňujúcich rôzne typy anémií a ich liečbu. V týchto prípadoch sa diagnóza stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií. Senzitivita vyšetrenia HbA<sub>1c</sub> pri diagnostike prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a dvojhodinovou glykémiou po oGTT, pričom v prípade týchto parametrov ide skôr o vzájomne sa dopĺňujúce možnosti diagnostických vyšetrení. Existujú aj rozdiely v interpretácii výsledkov v závislosti od populácií.

V prevencii konverzie prediabetických stavov na DM2 je najúčinnější nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciami energetickeho príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou v rozsahu optimálne aspoň 30 min denne. Farmakologicky je možnosť zníženia rizika DM2 podávaním metformínu pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2 (HbA<sub>1c</sub> nad 6 %, obezita s BMI nad 35 kg/m<sup>2</sup>, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných), ale táto indikácia nie je zatiaľ u nás schválená. Ostatné antidiabetiká s dokázaným preventívnym účinkom (glitazóny, akarbóza, inzulín glargin)

sa v súčasnosti v tejto indikácii nevyužívajú. Význam majú aj lieky využívané v liečbe ďalších KV rizikových faktorov, ako antihypertenzíva typu inhibítorov ACE, zlepšujúcich glykemické parametre a sartanov, ktoré znižujú riziko vzniku DM2. V prípade liečby aterogénnej dyslipidémie statínmi sa mierne zvyšuje riziko vzniku DM2 pri prediabetických stavoch, ale KV benefit z liečby niekoľkonásobne prevažuje nad týmto rizikom.

## Literatúra

1. American Diabetes Association – International Expert Group. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S62–S69.
2. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; 52(9): 1714–1723.
3. Galajda P, Mokáň M, Mokáň M. Metabolický syndróm a prediabetické stavy. *Vnitřní Lék* 2013; 59(6): 453–458.
4. Škrha J. Aktuality v diagnostice diabetes mellitus. *Postgraduální medicína* 2011; 13(4): 399–402.
5. Son JI, Rhee SY, Woo JT et al. Hemoglobin a1c may be an inadequate diagnostic tool for diabetes mellitus in anemic subjects. *Diabetes Metab J* 2013; 37(5): 343–348.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66.
7. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 562–568.
8. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ et al. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2010; 33(9): 2104–2109.
9. Rathman W, Kowall B, Tamayo T et al. Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: the KORA S4/F4 Study. *Ann Med* 2012; 44(2): 170–177.
10. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC et al. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: differences between HbA1c and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2607–2612.
11. Bernal-Lopez MR, Santamaría-Fernández S, Lopez-Carmona D et al. HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med* 2011; 28(11): 1319–1322.
12. Succurro E, Marini MA, Arturi F et al. Usefulness of hemoglobin A1c as a criterion to define the

metabolic syndrome in a cohort of Italian nondiabetic white subjects. *Am J Cardiol* 2011; 107(11): 1650–1655.

13. Liberopoulos EN, Florentin M, Kei A et al. Comparison of hemoglobin A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among people with metabolic syndrome and fasting glucose above 100 mg/dL (5.5 mmol/L). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12(7): 543–548.
14. Lipska KJ, De Rekeneire N, Van Ness PH et al. Identifying dysglycemic states in older adults: implications of the emerging use of hemoglobin A1c. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5289–5295.
15. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2453–2457.
16. Ziemer DC, Kolm P, Wientraube WS et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152(12): 770–777.
17. Olson DE, Rhee MK, Herrick K et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2184–2189.
18. Mostafa SA, Khunti K, Srinivasan BT et al. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(1): 100–108.
19. Heianza Y, Hara S, Arase Y et al. HbA1c 5.7–6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011; 378(9786): 147–155.
20. Yang C, Liu Y, Li X et al. Utility of hemoglobin A1c for the identification of individuals with diabetes and prediabetes in a Chinese high risk population. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(5): 403–409.
21. Sun X, Du T, Huo R et al. Impact of HbA1c criterion on the definition of glycemic component of the metabolic syndrome: the China health and nutrition survey 2009. *BMC Public Health* 2013; 13(1): 1045.
22. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY et al. Optimal range of HbA1c for the prediction of future diabetes: a 4-year longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(2): 255–259.
23. Choi SY, Yun KE, Choi HJ. Risk factors associated with high hemoglobin A1c levels (≥5.7%) in Korean adults with normal fasting glucose. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(8): 730–734.
24. Jeon JY, Ko SH, Kwon HS et al. Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting glucose and HbA1c. *Diabetes Metab J* 2013; 37(5): 349–357.
25. Xu L, Jiang CQ, Lam TH et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and HbA1c defined prediabetes: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(4): 528–531.
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645.

**27.** Padwai R, Majumdar SR, Johnson JA et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 736–744.

**28.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393–403.

**29.** UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.

**30.** Bosch J, Yunif S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 12: 1551–1562.

**31.** NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362(16): 1477–1490.

**32.** DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes preventive in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1104–1115.

**33.** Chiasson JL, Josse RG, Gomis L et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072–2077.

**34.** ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.

**35.** Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155–161.

**36.** Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2683–2693.

**37.** Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103(3): 357–362.

**38.** Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefit and diabetes risk of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380(9841): 565–571.

**39.** Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and the risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised clinical trial. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742.

**40.** Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564.

**41.** Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses

of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111(8): 1123–1130.

**42.** Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49(8): 1881–1892.

**43.** Dukát A, Kriška M. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby statínmi: statíny a manifestácia novozisteného diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 2013; 13(25): 9–16.

**44.** Abuissa H, Jones PG, Marso SM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5): 821–826.

**45.** Barzilay JI, Gao P, Ryden L et al. Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular disease but free from diabetes: the TRANSCEND study. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 1902–1907.

PBYD0035SK012014

**prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.**  
**MUDr. Michal Mokáň**  
**prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc.,**  
**FRCP Edin**

I. interná klinika, JLF UK a UNM Martin  
galajda@lefa.sk