

Związek nieprawidłowej glikemii na czczo z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Jednym z najważniejszych zagadnień nurtującym od dawna wszystkich zajmujących się prewencją i leczeniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest związek nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, impaired fasting glycaemia, IFG) z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (T2DM) i chorób układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease, CVD). Dostępne dane wskazują zdecydowanie, że osoby z IFG, będącą obok nieprawidłowej tolerancji glukozy (impaired glucose tolerance, IGT) wczesnym etapem zakłócenia metabolizmu tego cukru, są w znacznie większym stopniu narażone na rozwój T2DM niż osoby z normoglikemią. Istnieją natomiast wątpliwości, czy IFG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ich rozstrzygnięcia podjęła się grupa badaczy amerykańskich, przeprowadzając badanie o akronimie MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).¹

Badaniem objęto 6814 mieszkańców różnych regionów Stanów Zjednoczonych, obojga płci (K – 52,9%, M – 47,1%), w wieku 45-84 lat (średnio 62,2 roku), przy czym 38% całej kohorty stanowiły osoby rasy białej, 28% Afroamerykanie, 22% Latynosi i 12% pochodzenia chińskiego. Kwalifikacja do badania odbyła się w latach 2000-2002, a podstawą objęcia określonej osoby obserwacją był brak danych o występowaniu CVD. Poza wizytą na początku badania każda osoba odbyła 3 wizyty, przy czym ostatnią w 2007 roku. Kryteria wykluczenia obejmowały: przebyty zawał serca, dusznicę bolesną, niewydolność serca, udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu, przebyte pomostowanie aortalno-więcowego, stentowanie naczyń wieńcowych, wszczepienie zastawek serca lub rozrusznika. W czasie pierwszej wizyty od każdej osoby zakwalifikowanej do obserwacji zbierano dokładny wywiad lekarski, w tym dotyczący palenia tytoniu i stosowania leków hipotensyjnych. Określano standardowe parametry antropometryczne oraz wartość ciśnienia tętniczego (nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeśli ciśnienie skurczowe wynosiło ≥ 140 , a rozkurczowe ≥ 90 mm Hg). Oznaczano również stężenie we krwi standardowych frakcji lipidowych oraz glukozy.

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie

Za normoglikemię przyjęto stężenie glukozy we krwi < 100 mg/dl. Cukrzycę rozpoznawano, jeżeli glikemia przekraczała 125 mg/dl lub osoba zgłaszała zażywanie leków hipoglikemizujących. IFG definiowano jako stężenie glukozy we krwi na czczo 100-125 mg/dl.

W czasie kolejnych 3 wizyt określano, czy w okresie od przystąpienia do próby wystąpił incydent naczyniowy, obejmujący łącznie zawał serca, dusznicę bolesną lub prawdopodobną dusznicę bolesną, jeśli osoba przeżyła inwazyjną procedurę kardiologiczną, reanimację, udar mózgu, nastąpił zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub z innych przyczyn sercowo-naczyniowych. Ewentualną konwersję IFG do cukrzycy definiowano jako stężenie glukozy we krwi > 125 mg/dl lub stosowanie leków przeciwcukrzycowych.

Uzyskane dane poddano ocenie statystycznej, przy czym analizy Kaplana-Meiera użyto dla określenia związku między jedną zmienną określającą stan kontroli metabolizmu glukozy (normoglikemia, IFG lub T2DM) a występowaniem incydentów naczyniowych. Analizę proporcjonalnych zagrożeń Coxa wykorzystano do oceny związku normoglikemii, IFG lub T2DM z ryzykiem występowania incydentów naczyniowych po uwzględnieniu wpływu innych zmiennych (wiek, płeć, rasa, skurczowe ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, BMI, stosowanie statyn i leków hipotensyjnych).

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiają się następująco:

- cukrzycę stwierdzono u 840 (12,7%), a IFG u 940 (13,8%) osób, które przystąpiły do badania
- w trakcie trwającej 7,5 roku obserwacji u 410 osób, u których w momencie rozpoczęcia badania nie rozpoznawano cukrzycy, stwierdzono rozwój tej choroby
- w czasie całego okresu obserwacji zanotowano 418 dużych incydentów naczyniowych
- obecność cukrzycy zwiększała iloraz zagrożeń (HR) wystąpienia incydentu naczyniowego prawie trzykrotnie w porównaniu do osób bez cukrzycy, w tym zarówno z prawidłową glikemią na czczo, jak i z IFG (HR 2,83, 95% PU 2,25-3,56, $p < 0,0001$) oraz blisko dwukrotnie przy uwzględnieniu standardowych czynników ryzyka (HR 1,87, 95% PU 1,47-2,37, $p < 0,0001$)
- IFG zwiększała wielokrotnie częstość zachorowania na T2DM (HR 13,2, 95% PU 10,8-16,2, $p < 0,001$) w porów-

naniu z normoglikemią i występowanie innych zmiennych nie zmieniało tego silnego powiązania (HR 10,5, 95% PU 8,4-13,1, $p < 0,001$)

- IFG wykazywała związek z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych (HR 1,64, 95% PU 1,26-2,14, $p < 0,001$), który ustępował po uwzględnieniu wpływu wszystkich innych zmiennych (HR 1,16, 95% PU 0,88-1,52, $p = 0,3$).

Uzyskane wyniki pozwoliły sformułować wnioski na temat IFG. Okazało się, nie jest ona niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zwiększa natomiast wielokrotnie ryzyko zachorowania na T2DM. Obserwacja ta podkreśla znaczenie prozdrowotnej modyfikacji stylu życia, która może zapobiec lub znacznie opóźnić progresję wczesnych etapów zaburzeń metabolizmu glukozy w T2DM i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Komentarz

Wyniki badania UKPDS wskazują, że w momencie rozpoznania T2DM u blisko 50% wszystkich chorych zakwalifikowanych do tej próby klinicznej występowały powikłania mikro- i makronaczyniowe.² Przeprowadzona niedawno metaanaliza 102 prospektywnych badań klinicznych obejmujących 698 792 osoby wykazała, że cukrzyca zwiększa dwukrotnie ryzyko wystąpienia dużego incydentu naczyniowego zakończonego lub nie zgonem. Stwierdzono również, że u osób, u których glikemia przekracza dopuszczalny próg, ale nie osiąga wartości diagnostycznej dla cukrzycy, istnieje prawie dwukrotnie większe zagrożenie wystąpieniem chorób o podłożu miażdżycowym w porównaniu z osobami z normoglikemią.³ Obserwacje te wskazują zatem, że już wczesne zaburzenia metabolizmu glukozy stwarzają ryzyko uszkodzenia naczyń krwionośnych. Przyjmując to założenie, od listopada 2003 roku za górny, prawidłowy próg glikemii przyjęto 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Uznano, że stężenia glukozy we krwi na czczo powyżej 100 mg/dl, ale poniżej progu przyjętego dla rozpoznania cukrzycy, są związane nie tylko ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, ale również chorób sercowo-naczyniowych.⁴ Autorzy przedstawionej pracy stwierdzają jednak, że IFG zwiększa wielokrotnie tylko ryzyko rozwoju T2DM, nie jest zaś niezależnym czynnikiem rozwoju CVD. Sugerują jednocześnie, że jest ono prawdopodobnie tym większe, im stężenie glukozy na czczo jest bliżej progu rozpoznania cukrzycy.

Powstaje zatem pytanie, czy to wczesne okresy zaburzeń gospodarki węglowodanowej są odpowiedzialne za zwiększone ryzyko występowania CVD, czy też decydującą rolę odgrywają inne, poza dysglikemią, czynniki ryzyka kardiometabolicznego. Wielu badaczy zwraca bowiem uwagę, że wraz ze zmianą kategorii kontroli glikemii (od normoglikemii przez IFG, IGT do cukrzycy) zwiększa się częstość występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

I tak, w badaniu San Antonio Study stwierdzono, że osoby ze stanem przedcukrzycowym, u których rozwinęła się T2DM, charakteryzowały się większym stopniem insulinooporności, wyższym wskaźnikiem masy ciała i obwodem brzucha, większym stężeniem triglicerydów i cholesterolu LDL oraz mniejszym stężeniem cholesterolu HDL niż osoby, u których choroba się nie rozwinęła. Spostrzeżenia te sugerują, że zaburzenia lipidowe o charakterze aterogennym, wynikające z insulinooporności, wyprzedzają o wiele lat rozwój dysglikemii.⁵ Późniejsze niezwykle interesujące wyniki badaczy z Australii wykazały, że otyłość występowała u około 16% osób z prawidłową glikemią, u 30% z IFG, u 31% z IGT oraz u 46% chorych na cukrzycę. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u 21% osób z normoglikemią, 44% z IFG, 51% z IGT oraz u blisko 69% chorych na cukrzycę. Zwiększone stężenie cholesterolu LDL występowało u 47% osób z normoglikemią, 70% z IFG, 62% z IGT i 64% chorych na cukrzycę.⁶ Przyjmując, że T2DM jest równoważnikiem choroby niedokrwiennej serca⁷, należy uczynić zatem wszystko, aby nie tylko nie dopuścić do konwersji stanu przedcukrzycowego w hiperglikemię przewlekłą, ale również do zwiększenia częstości występowania klasycznych czynników ryzyka CVD. Kluczową rolę w osiągnięciu tego celu odgrywa radykalna zmiana stylu życia. W kilku dobrze zaplanowanych badaniach klinicznych udowodniono, że zmiana jakości i ilości spożywanego pokarmu oraz zwiększenie aktywności fizycznej może zredukować ryzyko progresji zaburzeń metabolizmu glukozy o kilkadziesiąt procent. Prozdrowotny styl życia zwiększa również szansę na wyeliminowanie podlegających modyfikacji czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe czy palenie tytoniu. W opinii wielu klinicystów, w tym również i mojej, większe ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych stwarza nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia niż zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zwłaszcza niezaawansowane. Nie oznacza to jednak, że prawidłowe postępowanie lekarskie nie powinno być w równej mierze nakierowane na wyeliminowanie każdego z wymienionych patologii.

Piśmiennictwo

1. Yeboah J et al. Impaired Fasting Glucose and the Risk of Incident Diabetes Mellitus and Cardiovascular Events in an Adult Population MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC*. 2011;58:140-6.
2. Turner RC, Holman RR. Lessons from UK prospective diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(suppl):S151-S157.
3. Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet* 2010;375:2215-22.
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-67.
5. Haffner SM, et al. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin sensitive prediabetic subjects *Circulation* 2000;101:975-80.
6. Shaw JE, Chisholm D. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic. *Medical Journal of Australia*. 2003; 179(7):379-383.
7. Pankow JS, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:325-31.