

# Ciężka hipoglikemia a ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu

## OPIS BADANIA

U chorych na cukrzycę typu 2 ciężka hipoglikemia spowodowana intensywną terapią zmierzającą do normalizacji stężenia glukozy może mieć niekorzystne następstwa. Autorzy pracy przeanalizowali dane z badania ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation), w którym w grupie 11 140 pacjentów z cukrzycą typu 2 porównywano intensywne leczenie hipoglikemizujące gliklasydem z leczeniem standardowym oraz oceniano wpływ ciężkiej hipoglikemii na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Analizowano wpływ hipoglikemii (stężenie glukozy  $<2,8$  mmol/l, tj.  $<50$  mg/dl, lub obecność typowych objawów klinicznych) na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (makroangiopatycznych – zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych; mikroangiopatycznych – nefropatia lub retinopatia) oraz ryzyko zgonu. Podczas średnio 5 lat obserwacji 231 pacjentów (2,1%) przeżyło przynajmniej jeden poważny epizod ciężkiej hipoglikemii; 150 było poddanych intensywnemu leczeniu hipoglikemizującemu (2,7% z 5571 pacjentów), a 81 standardowej kontroli glikemii (1,5% z 5569 pacjentów). Średni czas od wystąpienia ciężkiej hipoglikemii do pierwszego istotnego incydentu makroangiopatii, mikroangiopatii lub do zgonu wynosił odpowiednio 1,56; 0,99 oraz 1,05 roku. Ciężka hipoglikemia związana była z istotnym zwiększeniem ryzyka powikłań makroangiopatycznych (wskaźnik ryzyka [HR] 2,88; 95% przedział ufności [CI], 2,01 do 4,12), mikroangiopatycznych (HR 1,81; 95% CI, 1,19 do 2,74), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 2,68; 95% CI, 1,72 do 4,19) oraz zgonu ze wszystkich przyczyn (HR 2,69; 95% CI, 1,97 do 3,67);  $p < 0,001$ . Podobną zależność wykazano w przypadku powikłań nienaczyniowych, w tym dotyczących układu oddechowego i pokarmowego. Nie wykazano, aby u pacjentów, u których doszło do więcej niż jednego epizodu hipoglikemii, ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych lub zgonu było większe niż u pacjentów, u których wystąpił jeden epizod.

**Wnioski:** Zaobserwowano silny związek między ciężką hipoglikemią a zwiększonym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Możliwe, że ciężka hipoglikemia przyczynia się do ich wystąpienia, ale istnieje również możliwość, że jest ona tylko wskaźnikiem podatności na te zdarzenia.

Opracowano na podstawie: Zoungas S, Patel A, Chalmers J, i wsp. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death, N Engl J Med 2010;363:1410-1418.

dr n. med. Michał Rabijewski, Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

**Komentarz:**

dr n. med. Michał Rabijewski  
Klinika Endokrynologii, Centrum  
Medycznego Kształcenia Podyplomowego,  
Warszawa

U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną lub lekami zwiększającymi sekrecję insuliny ciężka hipoglikemia występuje stosunkowo często i jest najpoważniejszym powikłaniem intensywnej terapii. Większość epizodów hipoglikemii jest asymptomatyczna i przebiega bez poważnych konsekwencji klinicznych, ale wykazano również, że hipoglikemia może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołów wieńcowych.<sup>1</sup> Z badań obserwacyjnych wynika też, że u pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową hipoglikemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.<sup>2</sup> Metaanaliza badań oceniających intensywną terapię hipoglikemizującą wykazała, że zmniejsza ona ryzyko zawału mięśnia sercowego o 15% bez negatywnego wpływu na ryzyko zgonu oraz istotnie zwiększa ryzyko hipoglikemii.<sup>3</sup> W badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) wykazano natomiast zwiększoną umieralność u pacjentów poddanych intensywnej kontroli glikemii, co spowodowało dyskusje na temat działań niepożądanych takiego leczenia u chorych z cukrzycą typu 2.<sup>4</sup> Należy podkreślić, że analiza *post hoc* badania ACCORD wykazała, że zwiększona umieralność chorych poddanych intensywnej kontroli glikemii nie była bezpośrednio spowodowana częstszym występowaniem hipoglikemii.

Omawiana analiza objęła 11 140 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wzięli udział w badaniu ADVANCE, i dotyczyła związku pomiędzy ciężką hipoglikemią a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Ciężka hipoglikemia wiązała się ze zwiększeniem ryzyka powikłań makroangiopatycznych, mikroangiopatycznych oraz zgonu z przyczyn naczyniowych. Zwiększone było także ryzyko wystąpienia powikłań nienaczyniowych, takich jak

nowotwory oraz powikłania ze strony układu oddechowego i pokarmowego. W badaniu ADVANCE, tak jak w badaniu ACCORD, hipoglikemia wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, nienaczyniowych oraz zgonu zarówno u pacjentów poddanych terapii standardowej, jak i intensywnej kontroli glikemii.

Powstaje pytanie, w jaki sposób hipoglikemia zwiększa częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów. Podkreśla się znaczenie aktywacji układu współczulnego oraz osi przysadkowo-nadnerczowej z następowym zwiększeniem stężeń katecholamin i kortyzolu, nieprawidłową repolaryzacją mięśnia sercowego, wzrostem skłonności do zakrzepicy, zwiększeniem wykładników zapalenia oraz skurczem naczyń i wzrostem oporu obwodowego. Są to w większości mechanizmy obronne organizmu w reakcji na stres metaboliczny, jakim jest hipoglikemia, i w warunkach fizjologicznych są zjawiskiem korzystnym. U pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (a te często występują u osób od wielu lat chorujących na cukrzycę) mogą być jednak niekorzystne.

Z drugiej strony na ryzyko powikłań towarzyszące hipoglikemii wpływają także choroby współistniejące. Jak podkreślają autorzy, hipoglikemia jest raczej wskaźnikiem zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a nie bezpośrednią ich przyczyną. Częstość ciężkiej hipoglikemii w badaniu ADVANCE była niewielka (ok. 2,5%), a więc jest to leczenie bezpieczne. Gliklazyd powoduje hipoglikemię rzadziej niż np. glimepiryd, którego aktywne metabolity wykazują działanie hipoglikemizujące, lub jeszcze starsze leki, np. glibenklamid.

Wydaje się, że szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie, a stanowią oni większość wśród chorych z cukrzycą typu 2, należy szczególnie liczyć się z ryzykiem hipoglikemii, pamiętając, że częstość asymptomatycznej hipoglikemii może sięgać nawet 40%. Jeżeli epizody hipoglikemii powtarzają się, mogą w odległej perspektywie zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, a mechanizmy prowadzące do tego zjawiska, będące naturalną reakcją obronną organizmu na niskie stężenie glukozy, są niemożliwe do wyeliminowania. Wydaje się, że zaburzenia repolaryzacji kardiomiocytów stanowią główny mechanizm zwiększający ryzyko chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych intensywnie lekami hipoglikemizującymi, w tym gliklazydem.

**Piśmiennictwo:**

- Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality inpatients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556-64.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:298-304.