

Wpływ wieloletniego intensywnego wyrównywania glikemii na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę



prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Nefrologii w Zabrze, SUM w Katowicach

Opracowano na podstawie: The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.

Jak dowiedziano w badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), intensywne wyrównywanie stężeń glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych prowadzi do istotnego wzrostu ryzyka zgonu.

Celem badania ACCORD było znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy u chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia po okresie intensywnego wyrównywania glikemii trwającym średnio 3,7 roku, obserwowanych przez kolejne 1,3 roku odnotowuje się wpływ takiego postępowania na umieralność oraz ryzyko wystąpienia niezakończonych zgonem powikłań sercowo-naczyniowych.

Do grupy badanych włączono chorych na cukrzycę typu 2, u których współistniały choroby układu krążenia. Celem postępowania było obniżenie odsetka HbA_{1c} do <6% dzięki zastoso-

waniu intensywnej terapii oraz do 7,0-7,9% za pomocą terapii standardowej. Pacjentów poddanych intensywnej terapii z powodu wykazanej w tej grupie wyższej umieralności włączono do grupy poddanej terapii standardowej, a następnie obserwowano ich do końca badania.

Zanim chorych poddanych intensywnej terapii zakwalifikowano do grupy leczonych standardowo, nie zaobserwowano różnic dotyczących częstości łącznego występowania zdarzeń składających się na główny punkt oceny końcowej w obu badanych grupach (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Stwierdzono natomiast, że w grupie leczonych intensywnie ryzyko zgonu ze wszystkich przyczyn było większe w porównaniu z grupą osób leczonych standardowo. W grupie poddanej intensywnej terapii ryzyko wystąpienia zawału niezakończony zgonem było mniejsze niż w grupie osób, u których stosowano postępowanie zachowawcze. Po zakończeniu intensywnego leczenia obie tendencje się utrzymywały: ryzyko zgonu było wyższe w grupie osób leczonych początkowo intensywnie, zaś ryzyko zawału niezakończony zgonem było wyższe w grupie leczonych standardowo.

Reasumując, stosowanie intensywnego leczenia wyrównującego glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, po 5 latach obserwacji prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i zwiększenia łącznej liczby zgonów. Nie należy zatem rekomendować tego typu postępowania w powyższej grupie chorych.

Komentarz:

W marcowym numerze „New England Journal of Medicine” ukazał się kolejny artykuł istotny w dziedzinie diabetologii poświęcony badaniu ACCORD.

Cukrzyca typu 2 jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań układu krążenia, prowadzących do wzrostu ryzyka przedwczesnego zgonu. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano zależność pomiędzy hiperglikemią a ryzykiem wystąpienia tych powikłań.

Intensywne leczenie hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę typu 2 trwającą ponad 10 lat, obciążonych dodatkowo zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, powinno, jak wstępnie założyli badacze, prowadzić do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy. Po trwającej średnio 3,7 roku obserwacji okazało się, że co prawda bardzo szybkemu wyrównaniu glikemii towarzyszyło zmniejszenie częstości występowania zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem, ale równocześnie stwierdzono wzrost całkowitego ryzyka zgonów. Fakt ten skłonił badaczy do zakończenia intensywnej terapii i podjęcia standardowego leczenia u wszystkich pacjentów (HbA_{1c} 7,0-7,9%).

Uważam, że nie wyjaśniono jednoznacznie przyczyn wzrostu liczby zgonów w grupie pacjentów leczonych intensywnie.

Wyniki badania sugerują, iż nie wynikało to ze wzrostu liczby epizodów hipoglikemii; być może na zwiększenie ryzyka zgonów wpływał rodzaj zastosowanych leków. W grupie osób poddanych intensywnej terapii w znamienne większym stopniu rozwijała się otyłość (aż u 17,1% wzrost masy ciała w czasie badania był wyższy niż 10 kg, zaś w grupie leczonych standardowo u 8,5% badanych).

W badaniu wykazano również, że u pacjentów leczonych intensywnie, charakteryzujących się wyjściowym odsetkiem HbA_{1c} ≤8%, rokowanie było lepsze w porównaniu z osobami, u których wyjściowo HbA_{1c} wynosiło >8%.

Holman i wsp.¹ udowodnili, że chorzy z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, u których uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy, nie są obciążeni większym ryzykiem rozwoju powikłań ze strony układu krążenia, a ryzyko zawału mięśnia sercowego lub zgonu po 20 latach było u nich mniejsze niż u pacjentów, u których nie uzyskano wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Jakie zatem praktyczne uwagi wypływają z badania ACCORD?

1. Należy dążyć do osiągnięcia wartości docelowych z zakresu gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego.
2. U osób będących w starszym wieku, u których współistnieją dodatkowe schorzenia, gdy prognoza przeżycia jest mniejsza niż 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania cukrzycy do stopnia, który nie pogorszy ich jakości życia.
3. Należy indywidualizować intensywność dążenia do wartości docelowych wyrównania cukrzycy, tj. u każdego pacjenta uwzględnić ryzyko wystąpienia hipoglikemii, stopień jego edukacji dotyczący cukrzycy, powikłań i prowadzenia jej leczenia oraz stosunek korzyści i ryzyka uzyskania wyrównania metabolicznego cukrzycy. W niektórych sytuacjach (np. w przypadku współistnienia zaawansowanych powikłań, u osób w starszym wieku) ten proces może zająć kilka miesięcy lub lat.
4. Leczenie chorych na cukrzycę typu 2 należy indywidualizować, ponieważ:
 - a. choroba ma przebieg progresywny
 - b. współistnieją liczne zaburzenia metaboliczne i powikłania dotyczące układu krążenia
 - c. etiologia cukrzycy jest wielogenowa
 - d. stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych może nie wystarczyć do uzyskania wyrównania glikemii.

Jak powinna wyglądać indywidualizacja tempa wyrównania glikemii (tj. uzyskanie odsetka HbA_{1c} ≤7,0%)? Propozycja:

- a. na początku trwania cukrzycy należy szybko wyrównać glikemii: HbA_{1c} <7,0% (UKPDS – UK Prospective Diabetes Study²)
- b. u osób chorych na cukrzycę trwającą >5 lat, charakteryzujących się HbA_{1c} <7,5% – redukować HbA_{1c} o 1%/rok (ADVANCE – Atherosclerotic Disease, VAscular functioN, and genetiC Epidemiology³)

- c. u osób z cukrzycą trwającą >5 lat, u których HbA_{1c} wynosi 7,5-8,5% – redukować HbA_{1c} o 1%/2 lata
- d. u osób z cukrzycą trwającą >5 lat, u których HbA_{1c} wynosi >8,5% – redukować HbA_{1c} o 2%/3 lata
- e. u osób z cukrzycą trwającą >5 lat, u których odsetek HbA_{1c} wynosi >8,5% i współistnieją powikłania układu krążenia – redukować HbA_{1c} o 2%/5 lat (ACCORD).

Piśmiennictwo:

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310(6972):83-8.
3. No author listed. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. J Hypertens Suppl* 2001;19(4):S21-8.