

Glikemia poposiłkowa, incydenty sercowo-naczyniowe i umieralność ogólna: jak wykorzystywać ocenę poposiłkowego stężenia glukozy we krwi w praktyce klinicznej?

Przegląd dokonany przez Nathaniela G. Clarka, MD, MS, RD

Badanie

Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M: Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2237–2243.

Streszczenie

Cel badania. Ocena, czy znajomość stężenia glukozy we krwi po posiłku pozwala przewidywać incydenty sercowo-naczyniowe i umieralność ogólną w długoterminowej obserwacji u chorych na cukrzycę typu 2.

Projekt i metody. Kolejnych chorych na cukrzycę typu 2 ($n=505$, wiek 62 ± 10 lat, czas trwania cukrzycy 9 ± 8 lat) obserwowano przez 14 lat. Przeanalizowano zależność między incydentami sercowo-naczyniowymi a pięcioma parametrami kontroli glikemii (stężenie glukozy we krwi na czczo, 2 h po śniadaniu i lunchu, przed kolacją oraz wartość hemoglobiny A_{1c} [HbA_{1c}]), oceniając umieralność ogólną oraz pierwsze incydenty sercowo-naczyniowe w ciągu 14-letniej obserwacji.

Wyniki. Incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 34% badanych, a zmarło 29% badanej populacji. Kiedy uwzględniono wszystkie pięć parametrów kontroli glikemii razem, głównym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych było stężenie glukozy we krwi oznaczane 2 h po lunchu. Ten parametr, a także wartość HbA_{1c} były najsilniejszymi wskaźnikami predykcyjnymi umieralności ogólnej. Kiedy stężenie glukozy we krwi 2 h po lunchu oraz wartość HbA_{1c} uwzględniono razem z głównymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wyniki pozostały takie same.

Wniosek. Zarówno glikemia poposiłkowa, jak i wartość HbA_{1c} pozwalały przewidywać incydenty sercowo-naczy-

niowe oraz umieralność w tym długoterminowym badaniu obserwacyjnym.

Komentarz

To badanie, będące uzupełnieniem wcześniejszego doniesienia,¹ jest ważne, ponieważ oceniono w nim znaczenie glikemii poposiłkowej (tj. stężenia glukozy we krwi mierzonego 2 h po posiłku) w porównaniu ze stężeniem glukozy oznaczanym 2 h po doustnym podaniu glukozy w ramach próby doustnego obciążenia glukozą.

Od dawna trwają dyskusje, czy hiperglikemia po doustnym obciążeniu glukozą wiąże się z takim samym ryzykiem jak hiperglikemia wynikająca ze spożycia mieszanego posiłku. Większość danych wskazujących na związek między ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego a glikemią poposiłkową pochodzi z badań, w których posługiwano się danymi z 2-godzinnej próby doustnego obciążenia glukozą. Dlatego też obecne badanie, w którym oceniono skutki prawdziwej hiperglikemii poposiłkowej, jest ważną pracą dotyczącą tego zagadnienia.

PEWNE OGRANICZENIA BADANIA

Jak zauważono w komentarzu redakcyjnym opublikowanym razem z tą pracą,² ważnym ograniczeniem badania jest to, że jego autorzy nie ocenili skutków glikemii po kolacji, a właśnie w tej porze dnia często obserwuje się największe stężenia glukozy we krwi (zwłaszcza w krajach, w których kolacja jest ciepłym, największym posiłkiem w ciągu dnia, odpowiadającym obiadowi w Polsce – przyp. tłum.). Stężenie glukozy we krwi po kolacji (lub przed udanym się na nocny spoczynek) jest często początkowym celem kontroli glikemii, kiedy określa się potrzebę stosowania bądź stosuje szybko działające insuliny lub szybko działające leki zwiększające wydzielanie insuliny.

Nie opisano ponadto, jakie leki były stosowane w trakcie trwania badania. Jest to ważne, ponieważ sposób, w jaki leczono badaną populację, w porównaniu z tym, czego można by oczekiwać w Stanach Zjednoczonych, może wpływać na możliwości uogólniania wyników uzyskanych w badaniu.

Nathaniel G. Clark, MD, MS, RD, jest dyrektorem Diabetes Center of Cape Cod w Emerald Physicians w Hyannis, Massachusetts.

W porównaniu z danymi na temat sposobu leczenia cukrzycy uzyskanymi przez Centers for Disease Control and Prevention oraz American Diabetes Association (ADA) w tym badaniu liczba pacjentów leczonych tylko dietą była znacznie większa (45 vs 16%), a otrzymujących tylko insulinę lub insulinę w połączeniu z lekami doustnymi znacznie mniejsza (12 vs 26%). Możliwe, że sposób, w jaki uzyskiwano kontrolę glikemii, był w tym badaniu ważną, ale niewzględną zmienną.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY GLIKEMIA POPOSIŁKOWĄ A CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Stwierdzono, że glikemia poposiłkowa niekorzystnie wpływa na śródbłonek naczyniowy i zależy to od stresu oksydacyjnego. Podsumowuje to obecne poglądy, dlaczego należy niepokoić się o następstwa hiperglikemii poposiłkowej i ukierunkować działania terapeutyczne na ten parametr kontroli glikemii. Dwoma doskonałymi przeglądami dotyczącymi tego zagadnienia są prace opublikowane przez Beisswengera i wsp.³ oraz Ceriello i wsp.⁴ Autorzy ci dokonali przeglądu dowodów wskazujących, że glikemia poposiłkowa odgrywa niezależną i poddającą się modyfikacji rolę w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Przytaczają dane epidemiologiczne dowodzące, że duże stężenie glukozy we krwi po posiłkach jest silniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka niż glikemia na czczo lub wartość HbA_{1c}.

Dyskutowane hipotezy dotyczące związku glikemii poposiłkowej z ryzykiem sercowo-naczyniowym obejmują udział stężenia glukozy we krwi po posiłkach we wzroście wartości HbA_{1c}, znaczenie glikemii poposiłkowej jako wskaźnika innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (a zwłaszcza stężenia triglicerydów i innych lipidów w surowicy), a także bezpośredni toksyczny wpływ szczytów glikemii po posiłkach. Jak już wspomniano, uważa się, że glikemia poposiłkowa jest jednym z elementów zmienności stężenia glukozy we krwi, który niekorzystnie wpływa na układ naczyniowy.

UDZIAŁ GLIKEMII POPOSIŁKOWEJ WE WZROŚCIE WARTOŚCI HbA_{1c}

Wartość HbA_{1c} jest wskaźnikiem glikemii, który wykorzystywano we wszystkich badaniach oceniających zależności między kontrolą glikemii a występowaniem powikłań cukrzycy. Do głównych badań, na których opieramy obecne zalecenia dotyczące docelowej wartości HbA_{1c} (<7,0% według ADA, ≤6,5% według American Association of Clinical Endocrinologists) należą badania Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), a także nowsze badania Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes (HEART2D) oraz Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). We wszystkich tych badaniach wykorzystywano wartość HbA_{1c} jako główny wskaźnik kontroli glikemii.

Wartość HbA_{1c} jest miarą średniego stężenia glukozy we krwi w ciągu poprzedzających 2-3 miesięcy. Na parametr ten

wpływa stężenie glukozy na czczo, przed posiłkami oraz po posiłkach. Oceniając względny udział stężenia glukozy na czczo i glikemii poposiłkowej w kształtowaniu się wartości HbA_{1c}, Monnier i wsp.⁵ stwierdzili, że w przypadku HbA_{1c} znacznie powyżej wartości docelowych (średnio 11%) większy wpływ miała glikemia na czczo, natomiast w przypadku HbA_{1c} bliskiego wartościom docelowym (średnio 6,5%) ważniejsza stawała się glikemia poposiłkowa.

Można więc sądzić, że w miarę jak chorzy zbliżają się do osiągnięcia docelowej glikemii, następuje wzrost względnego znaczenia leczenia ukierunkowanego na glikemię poposiłkową w porównaniu ze stężeniem glukozy we krwi na czczo. Jest to zgodne z obecnym podejściem do stosowania insuliny, które zakłada najpierw zastosowanie insuliny podstawowej, wpływającej na glikemię na czczo, a następnie dołączenie szybko działającej w celu uzyskania kontroli glikemii poposiłkowej. Podkreślając potrzebę oceny i leczenia glikemii poposiłkowej, Woerle i wsp.⁶ stwierdzili, że po osiągnięciu docelowych stężeń glukozy we krwi po posiłkach (<140 mg/dl) 94% chorych uzyskiwało również docelowe wartości HbA_{1c} według ADA, czyli <7%, w porównaniu z jedynie 64% osiągających takie wartości HbA_{1c} po uzyskaniu docelowej glikemii na czczo (<100 mg/dl).

REALIA ZWIĄZANE Z MONITOROWANIEM GLIKEMII POPOSIŁKOWEJ W PRAKTYCE LECZENIA CUKRZYCY

Gdyby to było możliwe, chcielibyśmy wiedzieć, jakie jest stężenie glukozy we krwi u naszych chorych przez cały dzień. Aby to osiągnąć, możemy ich prosić, aby monitorowali glikemię przed posiłkami i po nich lub też stosowali czujniki do ciągłego monitorowania stężenia glukozy we krwi. Prosząc o oznaczanie stężenia glukozy przed posiłkami oraz po nich, musimy jednak rozważyć również obciążenia nakładane tym samym na pacjentów, a także związane z tym wydatki ponoszone przez nich i cały system opieki zdrowotnej. Musimy się upewnić, że uzyskiwane dane będą przydatne klinicznie.

W obecnych wytycznych Medicare stwierdzono, że oznaczenia glikemii powinny być wykonywane tylko raz na dobę u chorych, którzy nie przyjmują insuliny, oraz trzy razy na dobę u leczonych insuliną. Korzyści z oznaczania glikemii przed- i poposiłkowej wykazano tylko u kobiet chorych na cukrzycę ciążową.

KIEDY NALEŻY MONITOROWAĆ GLIKEMIĘ POPOSIŁKOWĄ I UKIERUNKOWAĆ NA NIĄ LECZENIE?

W opublikowanych przez ADA standardach opieki na rok 2012⁷ stwierdzono, że zasadniczo zaleca się oznaczanie stężenia glukozy we krwi przed posiłkami. Jeżeli chory osiągnął docelową glikemię przed posiłkami, ale wartość HbA_{1c} pozostaje większa od docelowej, rozsądne jest monitorowanie glikemii poposiłkowej, a docelowa glikemia 1-2 h po posiłku wynosi <180 mg/dl. Takie podejście, tj. oznaczanie glikemii poposiłkowej wtedy, gdy jest to podyktowane szczególnymi potrzebami w leczeniu cukrzycy u danego chorego, wydaje się rozsądne. Do przykładowych sytuacji, w których monitorowanie glikemii poposiłkowej ma sens, należą przypadki, gdy osiągnięto docelowe stężenie glukozy we krwi przed posiłkami, ale wartość HbA_{1c} jest wciąż duża. Podobnie jest

w przypadku stosowania przez chorych leczenia ukierunkowanego na hiperglikemię po posiłkach (np. szybko działającej insuliny lub szybko działających leków zwiększających wydzielanie insuliny). Celem postępowania powinno być zapobieganie hiperglikemii, a nie tylko leczenie stosowane po jej wystąpieniu.

Ponieważ hiperglikemia przed posiłkami przyczynia się do występowania hiperglikemii po posiłkach, niewłaściwe byłoby koncentrowanie się wyłącznie na stężeniu glukozy we krwi po posiłkach z pominięciem hiperglikemii przed posiłkami. Aby ułatwić naszym pacjentom osiągnięcie docelowej glikemii, musimy brać pod uwagę zarówno hiperglikemię przed posiłkami, jak i hiperglikemię po posiłkach.

Omawiane badanie dostarczyło ważnych danych przemawiających za istotnym znaczeniem stężenia glukozy we krwi po posiłkach.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*®, Vol. 30, No. 2, 2012, p. 67. Postprandial Blood Glucose, Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality: How Do We Use Postprandial Glucose in Clinical Practice? Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M: Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular event than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:813–819, 2006
2. Avogaro A: Postprandial glucose: marker or risk factor? *Diabetes Care* 34:2333–2334, 2011
3. Beisswenger P, Heine RJ, Leiter LA, Moses A, Tuomilehto J: Prandial glucose regulation in the glucose triad. *Endocrine* 25:195–202, 2004
4. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J: Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164:2090–2095, 2004
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:881–885, 2003

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 22

- BI10773 is safe and efficacious as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus [abstract]. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1):S351, 2010
78. Kashiwagi A, Utsuno A, Kazuta K, Yoshida S, Kageyama S: ASP1941, selective SGLT2 inhibitor, was effective and safe in Japanese healthy volunteers and patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1): 75-OR, 2010
 79. Freiman J, Ruff DA, Frazier KS, Combs K, Turnage A, Shadoan M, Powell D, Zambrowicz B, Brown P: LX4211, a dual SGLT2/SGLT1 inhibitor, shows rapid and significant improvement in glycemic control over 28 days in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1):17-LB, 2010
 80. Wilding JP, Norwood P, T'Joan C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT: A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin

plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 32:1656–1662, 2009

81. Schwartz S, Morrow L, Hompesch M, Devineni D, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, Pfeifer M: Canagliflozin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes (T2D) not optimally controlled on stable doses of insulin [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1):564-P, 2010
82. Sha S, Devineni D, Ghosh A, Opolidori D, Hompesch M, Arnolds S, Morrow L, Spitzer H, Blake J, Wexler D, Tan Y, Smulders K, Demarest K, Rothenberg PL: Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter-2, improves glucose control in subjects with type 2 diabetes and was well tolerated [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1):568-P, 2010

Piśmiennictwo ze str. 25

Piśmiennictwo

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253–259, 2000
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 34 (Suppl. 1):S11–S61, 2011
3. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 7:35–43, 2002
4. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17:S90–S97, 2006
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the

angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851–860, 2001

6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar; SRENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001
7. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001
8. Bilous R, Chaturvedi N, Sjölie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH: Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 151:11–14, 2009