

Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Konsekwencje hipoglikemii, samokontrola i ciągłe monitorowanie glikemii oraz znaczenie zmienności glikemii — doniesienia z 72. zjazdu naukowego Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) Filadelfia, 8–12 czerwca 2012 r.

W czerwcu br. odbył się kolejny zjazd naukowy Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W jego trakcie dużo uwagi poświęcono kwestii monitorowania glikemii oraz przyczynom i konsekwencjom hipoglikemii. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze doniesienia w tych dziedzinach, podsumowując aktualny stan wiedzy.

Hipoglikemia

Hipoglikemii poświęcono jedno z głównych sympozjów, składało się ono z czterech wykładów.

Dr Gabriella Gruden z Turynu przedstawiła wyniki badania EURODIAB dotyczące hipoglikemii. Wzięło w nim udział 3250 osób chorujących na cukrzycę typu 1 od średnio 15 lat z kilkunastu krajów Europy, także z Polski, w średnim wieku 34 lata, ze średnią wartością hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} wynoszącą 6,7%. Stwierdzono, że czynnikami ryzyka występowania ciężkich hipoglikemii w tej grupie chorych są: wiek, długość czasu choroby i niska wartość HbA_{1c} . W analizie przedstawianej w Filadelfii

oceniano wpływ hipoglikemii na długość odstępu QT, znaczenie hipoglikemii jako czynnika ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nasilenia subklinicznego zapalenia i uszkodzenia śródbłonna. Chorych podzielono na trzy grupy według występowania incydentów ciężkiej hipoglikemii w roku poprzedzającym badanie: 0, 1–2 lub 3 i więcej incydentów. Wykazano, że ciężkie hipoglikemie sprzyjają występowaniu zespołu wydłużonego odstępu QT, nie są jednak znamienym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia czy uszkodzenia śródbłonna. Badanie miało jednak istotne ograniczenia — brak było informacji o częstości występowania łagodnych hipoglikemii, wielu chorych nie kontynuowało udziału w badaniu do końca czasu obserwacji („lost to follow-up”) i ich dane na temat kontroli metabolicznej cukrzycy były niedostępne.

Dr David Brillon prezentował dane dotyczące hipoglikemii i jej konsekwencji w badaniu ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). Badanie to, którego główne wyniki opublikowano w 2008 roku, oceniające wpływ intensywnego leczenia cukrzycy typu 2 na ryzyko występowania powikłań makroangiopatycznych, zostało przerwane, gdyż w grupie chorych leczonych intensywnie (w toku terapii uzyskano średnią wartość $HbA_{1c} < 6,5\%$) odnotowano o 25% więcej zgonów niż w grupie leczonej standardowo. Podejrzewano, że głównym mechanizmem, który może być odpowiedzialny za wzrost ryzyka zgonu w tej grupie chorych, było czę-

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
e-mail: leszek.czupryniak@umed.lodz.pl
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 4, 165–168
Copyright © 2012 Via Medica
Nadesłano: 17.09.2012

Przyjęto do druku: 26.09.2012

szsze występowanie hipoglikemii. Po przeprowadzeniu dokładnej analizy wykluczono wpływ hipoglikemii na zgon chorego w 90,3% przypadków. Uznano, że niedocukrzenie mogło odgrywać pewną rolę w 10,2% zgonów w grupie chorych leczonych intensywnie i 7,0% zgonów w grupie leczonej standardowo. Prawdopodobnie hipoglikemia była odpowiedzialna za śmierć 1 (0,41%) chorego z grupy intensywnej i 2 (1,1%) chorych leczonych standardowo. Potwierdzono, że u osób, u których występują niedocukrzenia, ryzyko zgonu jest większe, ale nie tłumaczyło to większej umieralności chorych z grupy, w której stosowano intensywne leczenie cukrzycy. Czynnikiem ryzyka występowania hipoglikemii była wysoka wartość HbA_{1c} na początku badania, nieskuteczność stosowanego leczenia przeciw cukrzycowego prowadząca do utrzymywania się podwyższonej wartości HbA_{1c} , długość trwania cukrzycy, stosowanie insuliny, występowanie neuropatii lub nefropatii, zaawansowany wiek i niski poziom wykształcenia.

Kolejny wykład przedstawił dr William K. Ward z Portland, opisując stosowanie podawania glukagonu w ciągłym wlewie podskórnym w systemie zamkniętej pętli. Gdy w trakcie wlewu podskórnego insuliny za pomocą osobistej pompy dochodzi do wystąpienia hipoglikemii, wówczas w nowoczesnych pompach następuje zatrzymanie wlewu insuliny, co jednak nie zawsze wystarcza do zahamowania dalszego obniżania glikemii. Rozwiązaniem jest podanie przez pompę bolusa (pulsu) glukagonu, hormonu powodującego gwałtowny wzrost glikemii. Wykazano, że takie postępowanie — podawanie w sposób zautomatyzowany małych dawek glukagonu — zapobiega występowaniu istotnych epizodów hipoglikemii. Problemem jest jednak opracowanie trwałego preparatu glukagonu, gdyż te obecnie dostępne są bardzo niestabilne, szybko dochodzi w nich do wytrącania się włókien amyloidu zbudowanego z cząsteczek glukagonu. Pewnym rozwiązaniem mogłoby być podwyższenie pH roztworu glukagonu — przy pH 10 amyloid się nie wytrąca, ale nie wiadomo na razie, czy iniekcje z roztworu o tak zasadowym odczynie nie będą zbyt bolesne.

Podsumowaniem sesji był wykład prof. Simona Hellera z Sheffield. Przedstawiono w nim konsekwencje hipoglikemii: zaburzenia funkcji poznawczych i świadomości, do ich utraty włącznie, obciążenia zawodowe, występowanie lęku, pogorszenie jakości życia i niemożność osiągnięcia docelowego wyrównania metabolicznego. Szczególną uwagę poświęcono ryzyku sercowo-naczyniowemu związa-

nemu z występowaniem hipoglikemii. Próbuąc wyjaśnić wyniki badania ACCORD, prof. Heller podkreślał, że w grupie osób leczonych standardowo ciężka hipoglikemia, występująca sporadycznie, może wywoływać dużo bardziej nasiloną reakcję sympatoadrenergiczną, tym samym prowadząc do silnego zaburzenia funkcji układu krążenia (m.in. zaburzeń rytmu serca). Reakcja ta może być dużo mniej dynamiczna u pacjentów leczonych intensywnie, gdyż w warunkach często występujących (także łagodnych) hipoglikemii kontregulacja hormonalna ulega zwykle istotnemu osłabieniu. Ponadto w badaniu ACCORD występowanie hipoglikemii nie było uwzględnione w protokole jako istotny punkt końcowy, dlatego też dane na ten temat mogą być niekompletne. We wnioskach swojej prezentacji prof. Heller stwierdził, że na podstawie obecnie dostępnych danych z badań prospektywnych można uznać, że hipoglikemia prawdopodobnie zwiększa umieralność chorych na cukrzycę poprzez aktywację różnych mechanizmów, m.in. stymulując wyrzut hormonów adrenergicznych. Nadal jednak niezbędne jest prowadzenie badań wyjaśniających szczegółowo związek pomiędzy hipoglikemiami a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Samokontrola glikemii

Główny obszar kontrowersji w zakresie samokontroli glikemii dotyczy jej stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych preparatami dostępnymi. Część z opublikowanych badań wskazuje, że stosowanie glukometrów w tej grupie chorych nie powoduje poprawy kontroli glikemii. W ostatnich kilku latach temat ten stał się gorąco dyskutowany, gdyż w wielu krajach dąży się do ograniczenia refundacji pasków testowych w ramach globalnej tendencji do zmniejszenia kosztów leczenia cukrzycy. W Filadelfii zorganizowano wspólną sesję ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) poświęconą roli samokontroli glikemii w leczeniu cukrzycy. W ramach tej sesji odbyła się debata „pro i contra” stosowaniu samokontroli glikemii przez chorych nieleczonych insuliną. Prof. Lutz Heinemann z Duesseldorfu argumentował, że chociaż przeprowadzone badania w tej dziedzinie nie są doskonałe, to jednak w ostatnich 20 latach opublikowano ponad 20 badań randomizowanych i ponad 10 metaanaliz, które wskazują, że samokontrola glikemii pozwala wśród tych chorych zredukować znacząco wartość hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} o 0,2–0,4%. Gdyby opracowano skuteczną metodę nauczania chorego, jak reagować na

nieprawidłowe wyniki samokontroli — np. poprzez wiadomości tekstowe pojawiające się na glukometrze lub przesyłane do telefonu komórkowego chorego, wówczas jej skuteczność byłaby jeszcze większa.

Oponentem prof. Heinemanna był prof. Jeffrey W. Stephens ze Swansea, który utrzymywał, że w świetle dostępnych danych samokontrola glikemii w tej grupie chorych nie przynosi istotnych korzyści (może z wyjątkiem pacjentów narażonych na wystąpienie hipoglikemii, czyli leczonych pochodnymi sulfonylomocznika, w trakcie ostrej choroby itp.), a opisywana w metaanalizach redukcja wartości HbA_{1c} nie ma znaczenia klinicznego. W podsumowaniu swojego wywodu podkreślał, że kluczowe znaczenie ma nie sam pomiar glikemii, ale to, jakie będą dalsze działania chorego (i lekarza), jak zinterpretuje on pomiar i jak na jego podstawie zmodyfikuje swoje zachowanie. Należy zatem dążyć do rozwoju edukacji chorych w tym kierunku, aby umieli oni wykorzystywać uzyskane wyniki samokontroli do poprawy kontroli metabolicznej choroby.

W kolejnym wykładzie dr George Cembrowski z Edmonton omawiał szczegółowo kwestie jakości pomiaru uzyskiwanego przez aktualnie dostępne na rynku glukometry, zwracając uwagę na fakt, że o ile w obszarze oceniania hiperglikemii większość glukometrów charakteryzuje się wysoką wiarygodnością pomiaru, o tyle w przypadku hipoglikemii jakość pomiarów nie jest jeszcze doskonała.

Prof. Philip M. Clarke z Melbourne analizował kwestie ekonomiczne związane ze stosowaniem samokontroli, proponując, aby 5% środków wydawanych w Stanach Zjednoczonych na samokontrolę (co oznacza ok. 50 mln dolarów rocznie) przeznaczyć na długoterminowe badanie oceniające skuteczność używania glukometrów przez chorych nieleczonych insuliną. Jeżeli takie badanie wykazałoby redukcję HbA_{1c} o co najmniej 0,5% w ciągu 3–5 lat, a także ewentualną redukcję częstości hipoglikemii oraz utrzymanie jakości życia, wówczas uzasadnione byłoby kontynuowanie finansowania samokontroli w tej grupie chorych. Zanim wyniki takiego badania będą dostępne, należałoby rozważyć np. możliwość lepszego finansowania tych praktyk lekarskich, które wykażą, że będąc pod ich opieką chorzy leczeni doustnie uzyskują dzięki właściwie prowadzonej i rozumianej samokontroli istotną redukcję wartości HbA_{1c}.

Ciągłe monitorowanie glikemii

Temat ten omawiano w trakcie dwugodzinnej sesji, która mimo wczesnej pory dnia zgromadziła wielu słuchaczy. Pierwszym wykładowcą był dr Lar-

ry A. Fox z Jacksonville, który omawiał kwestie związane z optymalnym wyborem chorych, u których stosowanie ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) może przynieść istotne korzyści w zakresie poprawy kontroli glikemii. Na podstawie dostępnych badań zaliczył do nich osoby dorosłe (dużo mniej badań przeprowadzono w grupie chorych w wieku rozwojowym), i to te, które będą używać (nosić) sprzęt monitorujący glikemię przez co najmniej 6 dni. Z CGM powinni także skorzystać pacjenci z zarówno nieodpowiednio kontrolowaną (częste hiperglikemie), jak i dobrze kontrolowaną (ryzyko hipoglikemii) cukrzycą typu 1, osoby, które będą skłonne używać systemów CGM długofalowo, chorzy narażeni na częste hipoglikemie oraz leczeni ciągłym podskórnym wlewem insuliny lub metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny.

Następnie dr Bruce W. Bode z Atlanty tłumaczył, jak interpretować wyniki CGM, pokazując liczne przykłady konkretnych zapisów CGM uzyskanych przez różnych chorych. Podstawowym zadaniem lekarza jest nauczenie chorego interpretowania powtarzających się trendów krzywej glikemii oraz zwracanie uwagi na dążenie do unikania zarówno istotnych hipoglikemii, jak i znacznych hiperglikemii. Przydatne jest także analizowanie przebiegu glikemii w okresie spożywania przez chorych ulubionych — a więc często przyjmowanych — posiłków. Pacjent powinien uzbroić się w cierpliwość i nie dokonywać na podstawie wyników CGM gwałtownych zmian zachowania lub leczenia. Kluczowe znaczenie ma także dobra kalibracja, czyli opieranie się na oznaczeniu glikemii włóśniczkowej przy użyciu wiarygodnych glukometrów. Chorzy stosujący osobiste pompy insulinowe powinni także pamiętać o odpowiednio wczesnym — czyli 20 minut przed posiłkiem — włączaniu bolusów posiłkowych. Należy także szczególnie analizować sygnały alarmowe zaznaczone przez chorego.

Dr Rosanna Fiallo-Scharer z Denver przedstawiła znaczenie stosowania CGM u dzieci i młodzieży na podstawie algorytmu pomagającego chorym modyfikować dawki insuliny według wyników CGM. Opisała szczegółowo opracowany kilka lat temu algorytm DATA, opierający się na zapisywanych przez chorego alarmach, retrospektywnej ocenie trendu glikemii i dążący do modyfikacji dawki insuliny przez chorego w czasie rzeczywistym. W prezentacji dużo uwagi poświęcono kwestii motywacji chorego do korzystania z CGM i zjawisku znużenia użytkowaniem CGM. Podkreślono, że CGM zwiększa psychiczne obciążenia chorobą u wielu pacjentów. Jego stosowanie wymaga zatem stałego wsparcia ze strony

lekarzy i pielęgniarek, wskazane jest też okresowe wprowadzanie przerw w CGM, jeżeli pacjent jest zbyt zmęczony („wypalony”) korzystaniem z tej metodą kontroli glikemii.

Sesję zakończył wykład Michaela J. O’Grady z Chicago poświęcony problemom finansowania CGM. Obecnie, po przeprowadzeniu analizy kosztów i korzyści klinicznych, niewiele krajów zdecydowało się na refundowanie systemów CGM, ale nie ulega wątpliwości, że w przypadku niektórych chorych, np. z bardzo znaczną chwiejnością glikemii, sięgnięcie po tę metodę kontroli glikemii może przynieść znaczne długofalowe korzyści zdrowotne i finansowe.

Zmienność glikemii

Zagadnieniu zmienności glikemii poświęcono w ostatnim dniu zjazdu sesję składającą się z trzech wykładów. Pierwszym mówcą był dr David Rodbard z Potomac, który w swojej prezentacji omawiał metody oceny zmienności glikemii. Mimo że analiza zmienności glikemii jest dziedziną stosunkowo młodą, to jednak istnieje kilka różnych metod oceny tego parametru: ocena odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) i średniej glikemii, odstępu międzykwartylowego (IQR, *interquartile range*), wskaźniki MAGE, MODD, CONGA. Wykazują one dużą wzajemną korelację. Spośród wymienionych najlepszą metodą jest obliczanie procentowej wartości wskaźnika zmienności (%CV) będącego ilorzem odchylenia standardowego i średniej glikemii z danego okresu, pomnożonym przez 100. Wskaźnik ten charakteryzuje się wysoką korelacją z ryzykiem hipoglikemii i może być stosowany zarówno w przypadku danych z samokontroli glikemii przy użyciu glukometru, jak i systemów CGM.

Pułkownik dr Robert A. Vigersky z Bethesda opisał metody minimalizowania zmienności glikemii. Do najważniejszych zaliczył stosowanie samokontroli glikemii połączonej z odpowiednią edukacją chorego, przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz korzystanie z systemów CGM.

Sesję zamykał wykład Jamesa S. Krinsleya ze Stamford poświęcony znaczeniu zmienności glikemii u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii. W swojej prezentacji dokonał on przeglądu opublikowanych badań poświęconych kwestii kontroli glikemii u chorych leczonych w warunkach OIOM, zwracając uwagę, że problem zmienności glikemii nie był w tych badaniach właściwie analizowany i że przyszłe badania oceniające optymalną kontrolę glikemii u chorych w krytycznym stanie powinny uwzględniać trzy obszary profilu glikemii: występowanie hiperglikemii, hipoglikemii i skalę zmienności glikemii. Wymaga to doskonalenia systemów CGM i komputeryzacji procesu dożylnego podawania insuliny. Obecnie, na podstawie wyników już przeprowadzonych badań, wskazane jest, aby dążąc do ograniczenia zmienności glikemii w warunkach OIOM, lekarze zrezygnowali ze stosowania wysokoprocentowych (40–50%) roztworów glukozy (jej podawanie jest uzasadnione jedynie u chorych nieprzytomnych z powodu ciężkiej hipoglikemii), częściej podawali insulinę o przedłużonym czasie działania podskórnym (optymalnie co 12 godzin) oraz w miarę możliwości często monitorowali glikemię.

Artykuł powstał dzięki grantowi edukacyjnemu firmy LifeScan, Johnson & Johnson Poland Sp. z o.o.