

Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Teresa Koblik<sup>1</sup>, Maciej Nazar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Novo Nordisk Pharma, Polska

# Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA<sub>1c</sub> wykonanych w latach 2002 i 2005

Progress in treatment for type 2 diabetes mellitus based on HbA<sub>1c</sub> screening in 2002 and 2005

## STRESZCZENIE

Liczba chorych na cukrzycę stale wzrasta, osiągając skalę pandemii. Udowodniono związek między wyrównaniem cukrzycy a późnymi powikłaniami, takimi jak makroangiopatia (zmiany miażdżycowe) czy mikroangiopatia (retinopatia i nefropatia). Dowiedziano też, że ścisła kontrola glikemii w cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 1% zmniejsza zagrożenie powikłaniami typu mikroangiopatii o 37%, a ryzyko zgonu o 21%. Choć świadomość powyższych faktów jest powszechna, nadal utrzymuje się rozbieżność między zaleceniami towarzystw diabetologicznych a praktyką kliniczną. Ocenia się, że 2/3 pacjentów z cukrzycą nie osiąga celów terapeutycznych wyrównania glikemii. Istnieje niewiele dostępnych wyników badań ukazujących zmiany w wyrównaniu glikemii w ciągu lat. Mało jest również danych dotyczących wyrównania cukrzycy i trendów czasowych w Polsce. Podjęto badania w celu określenia:

— czy w latach 2002–2005 zmieniło się wyrównanie glikemii (oceniane na podstawie odsetka HbA<sub>1c</sub>) u chorych na cukrzycę typu 2;

— czy i w jaki sposób uzyskane wyniki HbA<sub>1c</sub> wpływały na podejmowanie interwencji terapeutycznych przez specjalistę diabetologa.

W latach 2002 i 2005 przeprowadzono badania przesiewowe chorych na cukrzycę typu 2. Uczestniczyli w nich pacjenci z co najmniej 5-letnim wywiadem w kierunku cukrzycy, leczeni doustnymi lekami hipoglikemizującymi. U każdego badanego pozostającego pod kontrolą podstawowej opieki zdrowotnej oznaczono stężenie HbA<sub>1c</sub> i przeprowadzono badanie ankietowe. Następnie pacjentów kierowano na konsultację diabetologiczną, w czasie której specjalista podejmował decyzje dotyczące dalszego sposobu leczenia. Wyniki wskazują, że wyrównanie metaboliczne w populacji chorych na cukrzycę typu 2 o czasie trwania co najmniej 5 lat, oceniane poprzez odsetek HbA<sub>1c</sub>, w latach 2002 i 2005 nie zmieniło się znacząco i wynosi średnio około 7,7%, a u ponad 70% pacjentów kontrola cukrzycy nadal nie jest dostateczna. Dane dotyczące pacjentów, u których podjęto decyzję o wprowadzeniu insulinoterapii, wskazują, że leczenie insuliną wdrożono zdecydowanie zbyt późno, przy HbA<sub>1c</sub> rzędu 8,7%. Trend obserwowany przy porównaniu danych przesiewowych z lat 2002 i 2005 wydaje się wskazywać, że lekarze łatwiej podejmują decyzje o wdrożeniu insulinoterapii i w mniejszym stopniu są skłonni kontynuować nieefektywne podawanie leków doustnych. A zatem istnieje konieczność podjęcia działań edukacyjnych oraz organizacyjnych zmierzających do realizacji

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
e-mail: mmsierad@cyf-kr.edu.pl; teresa\_koblik@yahoo.com  
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 3–4, 132–139  
Copyright © 2008 Via Medica  
Nadesłano: 08.09.2008

Przyjęto do druku: 23.09.2008

zapisanego w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) modelu opieki łączonej nad chorymi na cukrzycę typu 2, jak i docelowych kryteriów wyrównania metabolicznego. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 132–139)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, HbA<sub>1c</sub>, intensyfikacja leczenia

## ABSTRACT

The number of people with diabetes mellitus gradually increases reaching pandemic proportions. Evidence shows the relationship between normalization of diabetes and late complications such as macroangiopathy — atherosclerotic lesions, or microangiopathy — retinopathy and nephropathy. It is also well known that tight glycaemic control decreases the risk for diabetic complications. Each 1% reduction of HbA<sub>1c</sub> results in a 37% decrease in risk for microangiopathy and a 21% fall in mortality risk. Despite awareness of diabetes consequences there is still a gap between clinical recommendations and practice. It is estimated that 2/3 of diabetics do not achieve the glycaemic control target levels. Studies documenting changes in glycaemic control over a longer period of time are rare. Data on normalization of diabetes and time trends in Poland are also lacking. The present study was undertaken to answer the following questions:

- has glycaemic control changed from 2002 to 2005 as assessed from HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetics;
- have HbA<sub>1c</sub> levels influenced therapeutic decision-making in diabetological practice and how.

In 2002 and 2005 patients with type 2 diabetes mellitus underwent screening. Patients with at least 5-year history of diabetes and receiving hypoglycaemic agents were enrolled. Each patient in primary care underwent HbA<sub>1c</sub> measurement and a questionnaire was failed. Then the patients were referred to a diabetologists who decided about further management strategy. The present findings reveal that metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus for at least 5 years as assessed from HbA<sub>1c</sub> levels did not change significantly from that in 2002 and in 2005 being 7.7% on average, and more than 70% of patients are not adequately controlled. Data obtained from patients receiving insulin therapy reveal that this decision is made much too late, with HbA<sub>1c</sub> levels being 8.7%. When comparing the 2002 and 2005 data there is a trend toward deciding about initiation of insulin therapy rather than continuing ineffective treatment with oral drugs. For this rea-

son it is necessary to undertake education and organizational changes to facilitate implementation of a model for type 2 diabetic patient care combined with glycaemic control target levels as recommended by the Polish Diabetes Association. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 132–139)

Key words: type 2 diabetes mellitus, HbA<sub>1c</sub>

## Wstęp

Liczba chorych na cukrzycę stale wzrasta, osiągając skalę określaną jako pandemia. Prognozuje się, że 366 milionów osób, czyli 4,4% populacji na Ziemi będzie chorować na cukrzycę w 2030 roku; będą to głównie chorzy na cukrzycę typu 2 [1].

Udowodniono związek między wyrównaniem cukrzycy a późnymi powikłaniami, takimi jak makroangiopatia (zmiany miażdżycowe) czy mikroangiopatia (retinopatia i nefropatia) [2]. Dowiedziano też, że ścisła kontrola glikemii w cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 1% zmniejsza zagrożenie powikłaniami typu mikroangiopatii o 37%, a ryzyko zgonu — o 21% [3, 4]. Należy podkreślić, że to właśnie powikłania cukrzycy najbardziej obciążają budżet ochrony zdrowia i są główną przyczyną gorszej jakości życia u chorych na cukrzycę.

Chociaż świadomość powyższych faktów jest powszechna, nadal utrzymuje się rozbieżność między zaleceniami towarzystw diabetologicznych a praktyką kliniczną [5]. Ocenia się, że 2/3 chorych na cukrzycę nie osiąga celów terapeutycznych wyrównania glikemii. W Rosji i Azji ponad połowa (55% i 57,4%) rejestrowanych wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> wynosi powyżej 8%. W Indiach średni odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosi 8,5%. Nawet w krajach wysoko rozwiniętych, takich jak Szwecja, średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> wynosi 7,2%, a więc powyżej wartości zalecanej przez zdecydowaną większość naukowych towarzystw diabetologicznych.

Istnieje niewiele wyników dostępnych badań ukazujących zmiany w wyrównaniu glikemii w ciągu lat. Z niedawno opublikowanych danych z amerykańskiego programu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wynika, że trendy — mimo wprowadzanych nowych leków, modeli terapeutycznych i wzmoczonych wysiłków środowiska lekarskiego — są niekorzystne, bo odsetek chorych z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą wciąż wzrasta [6].

Mało jest również danych dotyczących wyrównania cukrzycy i trendów czasowych w Polsce.

Dostępne są dane ukazujące podobny do światowego, niezadowolający poziom wyrównania cukrzycy w polskiej populacji. W Polsce przeprowadzono badania dotyczące stopnia wyrównania cukrzycy w różnych grupach pacjentów. I tak, wśród chorych na cukrzycę typu 2 trwającą średnio 4 lata wykazano średnią wartość HbA<sub>1c</sub> równą 7,37%, a stężenie poniżej 7% osiągało tylko 48,67% pacjentów. Znacznie gorsze parametry wykazano w zakresie ciśnienia tętniczego, którego wartość poniżej 130/80 mm Hg odnotowano zaledwie u 5,16% badanych. W innych badaniach polskiej populacji w grupie osób z dłuższym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2 wykazano średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> równe 9,1%. W analizie porównawczej cukrzycy typu 1 i typu 2 stwierdzono, że średnie wartości HbA<sub>1c</sub> wyniosły odpowiednio: 8,98% i 8,01% [7, 8].

Celem niniejszej pracy jest próba określenia:

- czy w latach 2002–2005 zmieniło się wyrównanie glikemii (oceniane na podstawie odsetka HbA<sub>1c</sub>) u chorych na cukrzycę typu 2;
- czy i w jaki sposób uzyskane wyniki HbA<sub>1c</sub> wpływały na podejmowanie interwencji terapeutycznych przez specjalistę diabetologa.

## Materiały i metody

### Badana populacja

Przedstawione badanie przeprowadzono wspólnie z Polskim Towarzystwem Diabetologicznym (PTD), Stowarzyszeniem Chorych na Cukrzycę, przy współpracy firmy NovoNordisk. W latach 2002 i 2005 przeprowadzono badania przesiewowe chorych na cukrzycę typu 2, w których uczestniczyli pacjenci z co najmniej 5-letnim wywiadem w kierunku cukrzycy, leczeni doustnymi preparatami hipoglikemizującymi. U każdego badanego pozostającego pod kontrolą podstawowej opieki zdrowotnej wykonano oznaczenie HbA<sub>1c</sub> i przeprowadzono badanie ankietowe. Następnie pacjentów kierowano na konsultację diabetologiczną, w czasie której specjalista podejmował decyzje dotyczące dalszych sposobów leczenia.

Oznaczeń odsetka HbA<sub>1c</sub> dokonywano za pomocą przenośnych aparatów firm Nycomed i Bayer 2000. Oba systemy są certyfikowane i kalibrowane w odniesieniu do metody stosowanej w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

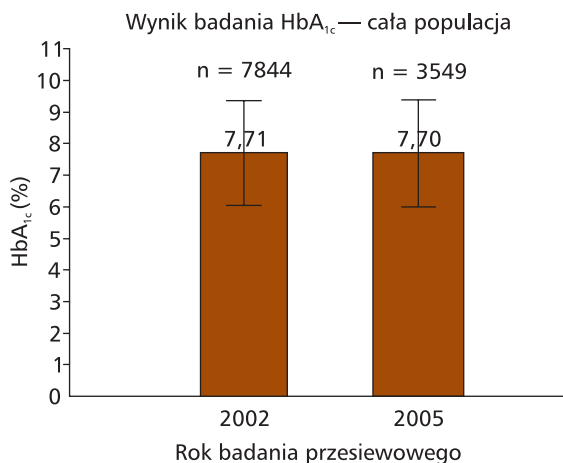
### Metody statystyczne

Dane przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe. W analizie rozkładów podano także liczebności i odsetki. Do porównań wykorzystano

Tabela 1. Dane demograficzne badanej populacji

	2002	2005
Liczebność grupy	7844	3649
Wiek	62,0 (SD 11,1)	61,0 (SD 11,0)
Płeć M/K	42/58	44/56
Czas leczenia lekami doustnymi	5,31 (SD 1,32)	10,5 (SD 6,01)

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe



Rycina 1. Średnie stężenia HbA<sub>1c</sub> w latach 2002 i 2005

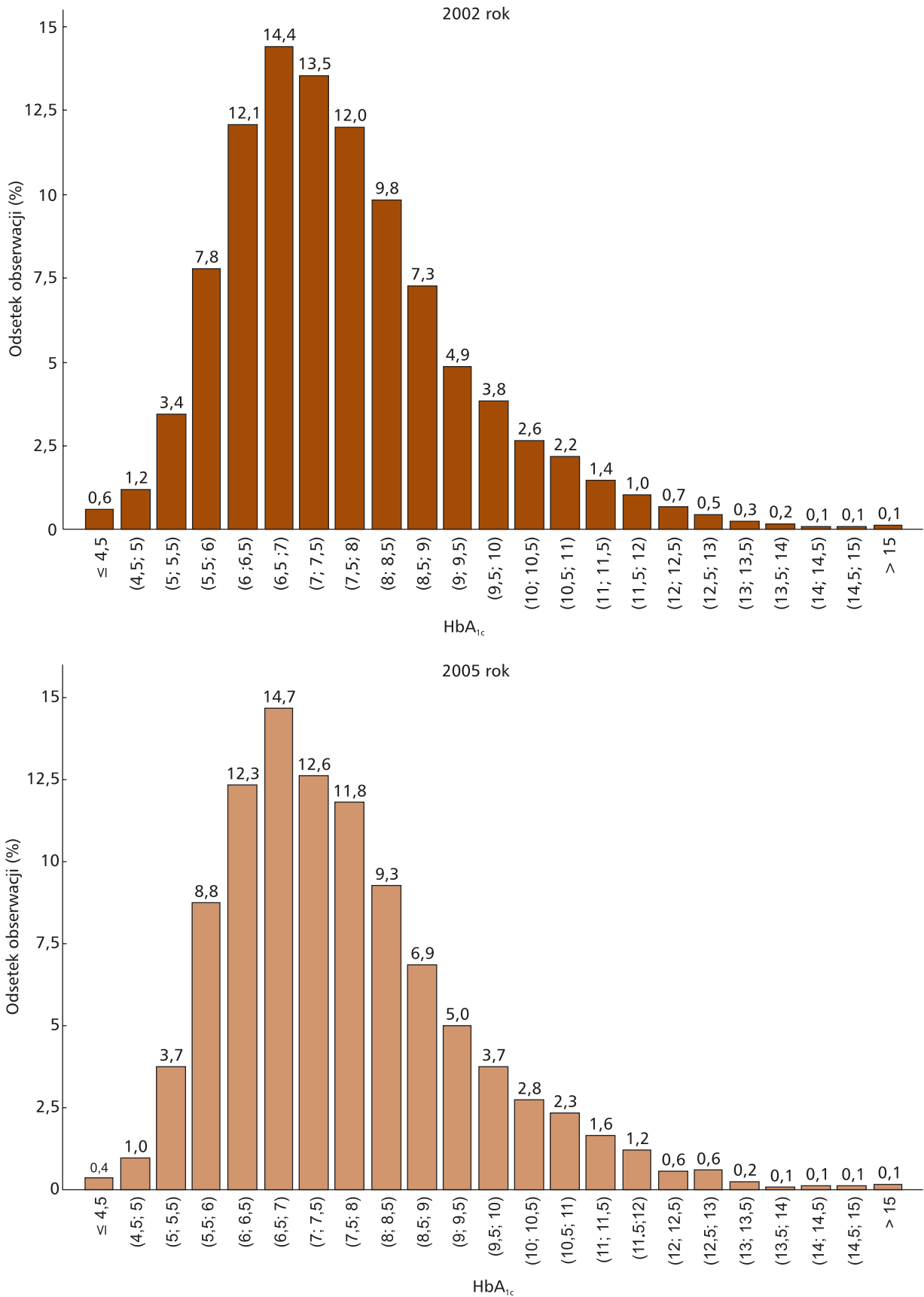
test t-Studenta dla zmiennych niezależnych oraz test chi-kwadrat dla zmiennych nieparametrycznych (rozkładów). Nie uwzględniano w analizie osób, u których brakowało kompletu danych. W analizie danych zastosowano pakiet Statistica 5.1 for Windows.

## Wyniki

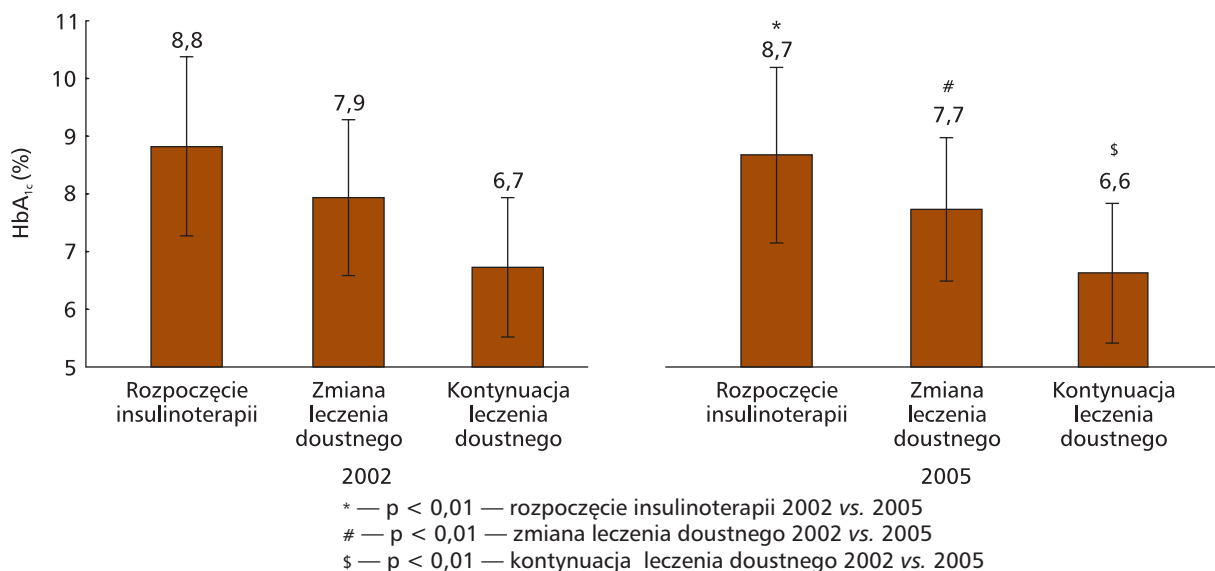
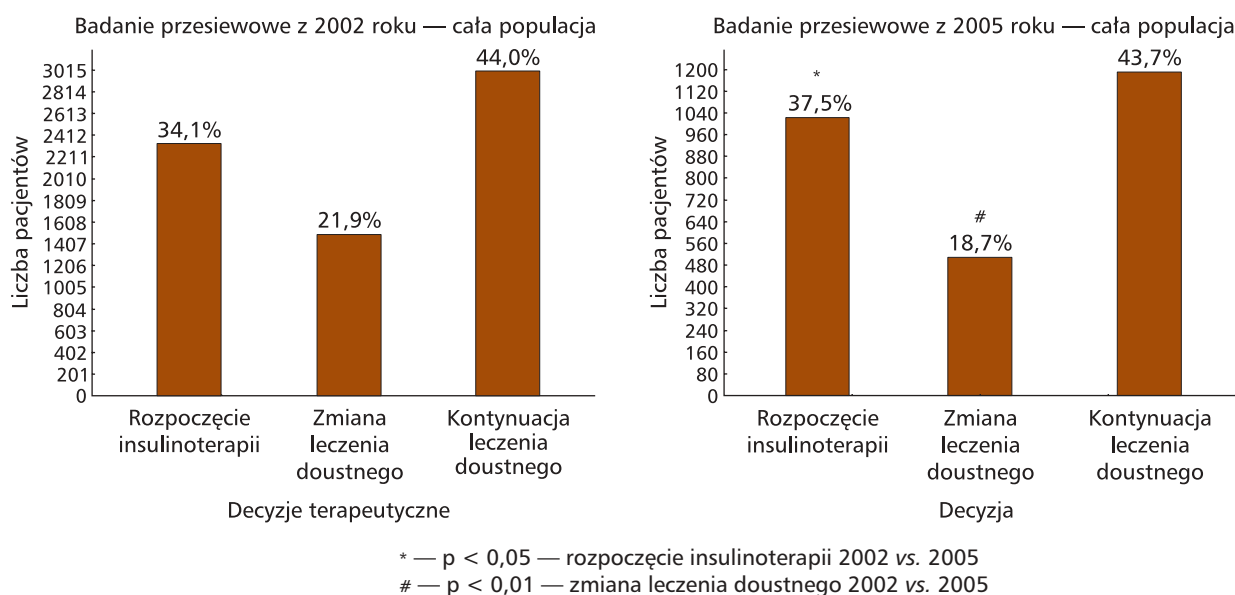
Badaniem w 2002 roku objęto 7844 chorych, a w roku 2005 — 3649 pacjentów. Dane demograficzne badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek chorych był podobny w obu badaniach przesiewowych. W badanej grupie w 2005 roku odnotowano 2-krotnie dłuższy okres stosowania leków doustnych (ok. 10 lat).

Na rycinie 1 przedstawiono średnie wartości odsetka HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych edycjach badania przesiewowego. Średnie wartości tego parametru — 7,71% w 2002 roku i 7,70% w 2005 roku — nie wykazywały statystycznie istotnej różnicy, co wskazuje na brak poprawy wyrównania glikemii w latach 2002–2005.

Na rycinie 2 przedstawiono rozkład HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych edycjach w latach 2002 i 2005. I tak, 3/4 chorych zarówno w badaniu z 2002 roku, jak i badaniu przeprowadzonym 3 lata później nie



Rycina 2. Rozkład HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych edycjach badania, w latach 2002 i 2005

Rycina 3. HbA<sub>1c</sub> a decyzja terapeutyczna podejmowana przez diabetologa

Rycina 4. Rodzaj i częstość decyzji terapeutycznych w całej badanej populacji

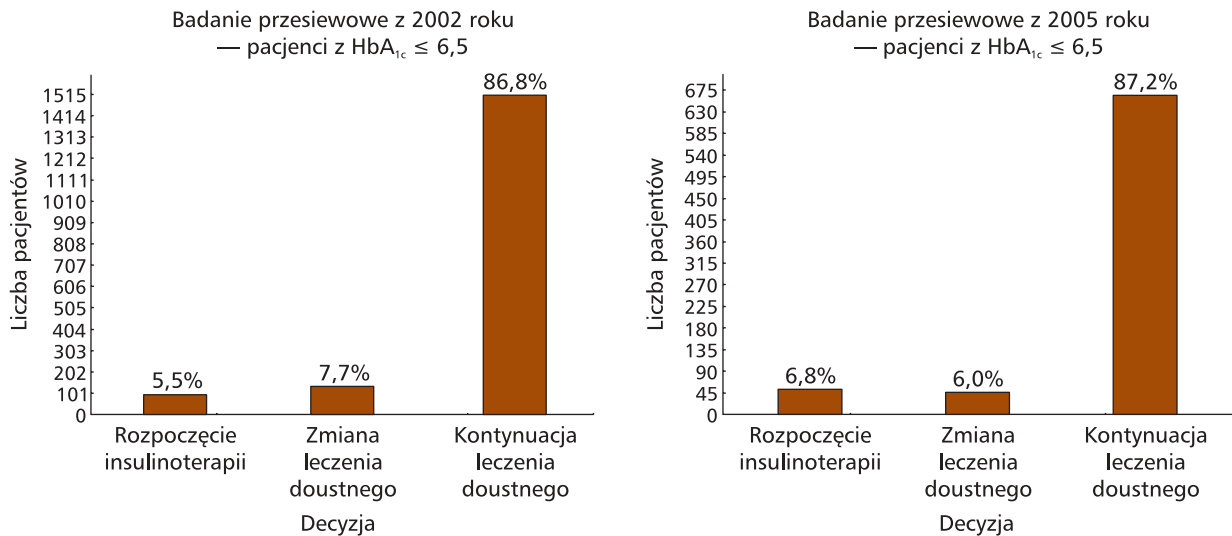
osiągało celów leczenia zgodnie z zaleceniami PTD (HbA<sub>1c</sub> < 6,5%).

Na rycinie 3 przedstawiono zależność między HbA<sub>1c</sub> a strategią podejmowaną przez lekarza, czyli wpływ stężenia HbA<sub>1c</sub> na decyzje terapeutyczne diabetologa.

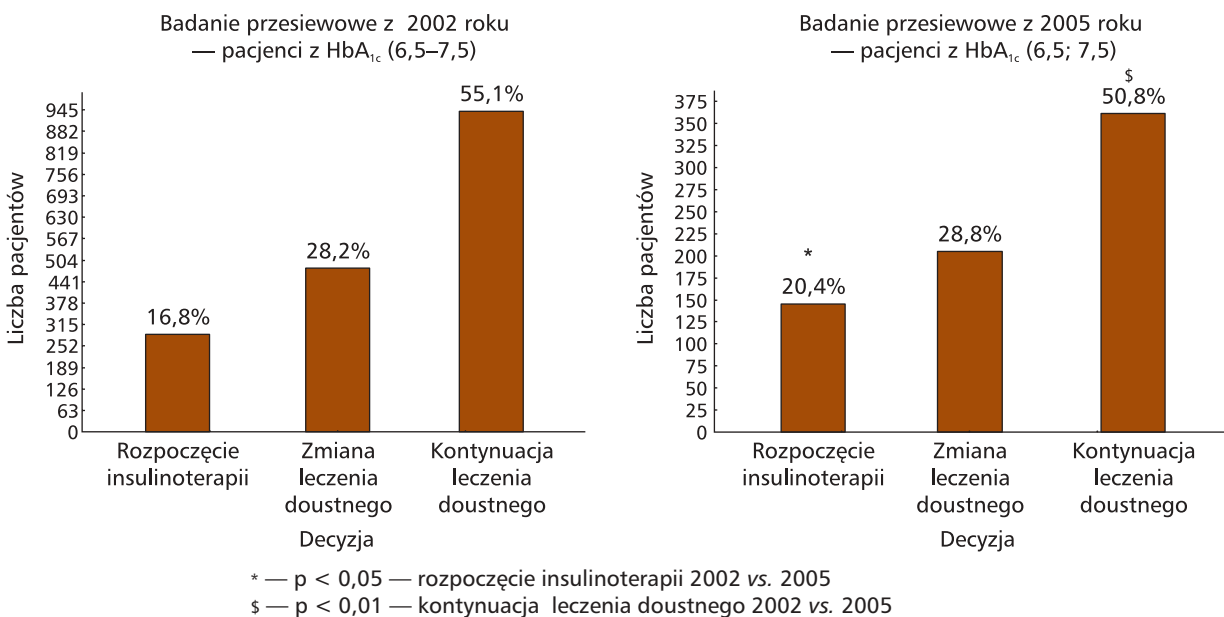
W 2005 roku lekarze podejmowali decyzje o włączeniu insulinoterapii przy wartości HbA<sub>1c</sub> nieznacznie niższej niż w 2002 roku, ale istotnej statystycznie (p < 0,001). Podobnie przy mniejszej wartości HbA<sub>1c</sub> modyfikowano leczenie preparatami doustnymi. Należy jednak podkreślić, że średnie stę-

żenie HbA<sub>1c</sub>, przy którym wdrażano insulinoterapię, było zbyt wysokie i wynosiło w badanych latach odpowiednio: 8,8% oraz 8,7%.

Rodzaj i częstość podejmowanych decyzji terapeutycznych w badanej grupie przedstawiono na rycinie 4. Można zauważyć, że decyzję o wdrażaniu insulinoterapii w latach 2002 i 2005 podjęto odpowiednio u 34,1% i 37,5% pacjentów. Różnica była znamiennej statystycznie. W większej grupie chorych wdrożono insulinę w 2005 roku, niemniej należy zwrócić uwagę, że średni czas stosowania leków doustnych był wówczas wśród tych pacjentów znac-



Rycina 5. Rodzaj i częstość decyzji terapeutycznych podejmowanych w populacji dobrze wyrównanych metabolicznie pacjentów ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ )

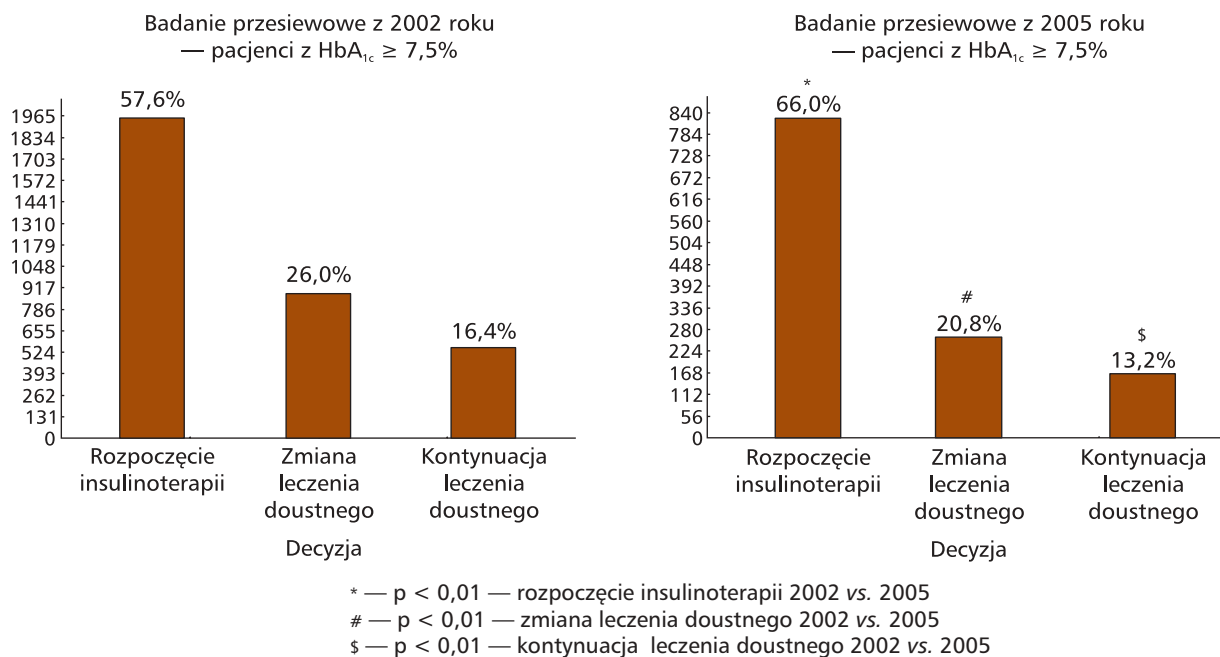


Rycina 6. Rodzaj i częstość decyzji terapeutycznych podejmowanych w populacji pacjentów z  $HbA_{1c}$  między 6,5% i 7,5%

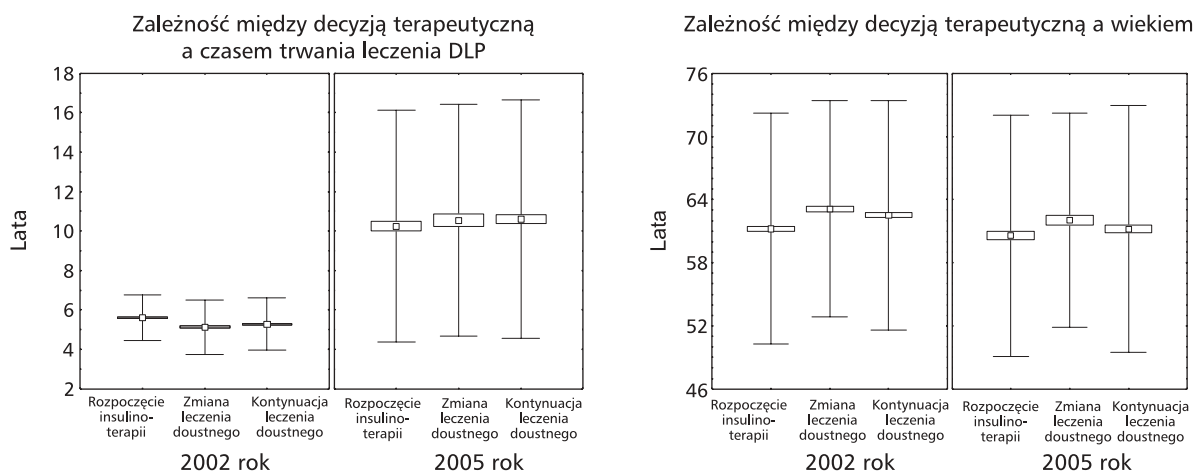
nie dłuższy (ok. 10 lat). Decyzję o kontynuowaniu leczenia podejmowano równie często w obu edycjach badania przesiewowego.

Na kolejnych rycinach przedstawiono rodzaj i częstość decyzji terapeutycznych podejmowanych przez diabetologów w populacji pacjentów, w zależności od stopnia wyrównania glikemii mierzonej odsetkiem  $HbA_{1c}$ . I tak, na rycinie 5 zaprezentowano rodzaj oraz częstość decyzji w grupie dobrze wyrównanych metabolicznie pacjentów ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ). Częstość decyzji terapeutycznych podejmowanych

w populacji pacjentów z dobrym wyrównaniem metabolicznym ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ) była podobna w obu edycjach badania przesiewowego. U większości chorych zarówno w 2002 roku, jak i 3 lata później (odpowiednio: 86,8% i 87,2%) zgodnie z przewidywaniami nie zmodyfikowano dotychczasowego leczenia preparatami doustnymi. Natomiast w grupie pacjentów o wartościach  $HbA_{1c}$  6,5–7,5% częstość decyzji terapeutycznych w 2005 roku polegających na wdrożeniu insulinoterapii była znacząco większa ( $p < 0,05$ ) i dotyczyła ponad 20% osób. Zmniejszył



Rycina 7. Rodzaj i częstość decyzji terapeutycznych podejmowanych w populacji pacjentów z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5%



Rycina 8. Zależność między wiekiem i czasem trwania leczenia lekami doustnymi a podejmowaną decyzją terapeutyczną

się natomiast odsetek pacjentów, u których nie podejmowano interwencji. Nadal jednak nie modyfikowano leczenia u 50% chorych mimo stężenia HbA<sub>1c</sub> przekraczającego wartości docelowe leczenia (ryc. 6).

W grupie osób z odsetkiem HbA<sub>1c</sub> równym lub większym 7,5% w 2005 roku częstość decyzji terapeutycznych polegających na wdrożeniu insulinoterapii była znacząco większa ( $p < 0,01$ ) i dotyczyła nieco ponad 66% pacjentów w porównaniu z 57,6% chorych w 2002 roku. Wyraźnie zmniejszył się odsetek pacjentów, u których modyfikowano leczenie lekami doustnymi (z 26% do 20,8%) lub nie podejmowano interwencji (z 16,4% do 13,2%) (ryc. 7).

Nie wykazano zależności między wiekiem pacjenta, czasem stosowania doustnych leków hipoglikemizujących a podejmowaną decyzją terapeutyczną (ryc. 8).

### Wnioski i dyskusja

Przedstawione wyniki wskazują, że wyrównanie metaboliczne u chorych na cukrzycę typu 2 o czasie trwania co najmniej 5 lat, oceniane na podstawie odsetka HbA<sub>1c</sub> w latach 2002 i 2005 nie zmieniło się znacząco i wynosi średnio około 7,7%, a ponad 70% pacjentów nadal nie jest dostatecznie kontrolowanych mimo intensywnych akcji edukacyjnych i wprowadzaniu nowych, skuteczniejszych le-

ków oraz modeli terapeutycznych. Oznacza to przede wszystkim, że większość pacjentów wymaga wcześniejszej i bardziej intensywnej interwencji terapeutycznej. Jest to szczególnie widoczne u chorych, u których wprowadza się insulinę jako kolejny krok w terapii. Dane dotyczące pacjentów, u których zdecydowano o wprowadzeniu insulinoterapii, wskazują, że decyzja ta jest podejmowana zdecydowanie zbyt późno, przy wartości HbA<sub>1c</sub> rzędu 8,7%, i choć stanowi to niższy odsetek od obserwowanego w 2002 roku i podawanego w piśmiennictwie, nadal może to stanowić istotny problem w przyszłości, gdy system ochrony zdrowia w Polsce będzie musiał sprostać zwiększonej liczbie odległych powikłań cukrzycy. Trend obserwowany przy porównaniu danych przesiewowych z lat 2002 i 2005 może wskazywać, że lekarze łatwiej podejmują decyzje o wdrożeniu insuliny i w mniejszym stopniu są skłonni kontynuować nieefektywną terapię lekami doustnymi. Warto zauważyć, że przy wartości HbA<sub>1c</sub> powyżej 7,5% nieskuteczną terapię kontynuowano u jedynie 13% pacjentów, co stanowi postęp w porównaniu z danymi uzyskanymi 3 lata wcześniej. W tej grupie zwiększył się również odsetek pacjentów, u których inicjowano insulinoterapię. Prezentowane dane wskazują więc wyraźnie na konieczność podjęcia działań edukacyjnych oraz organizacyjnych zmierzających do realizacji zapisanego w zaleceniach PTD modelu opieki łączonej nad chorymi na cukrzycę typu 2, jak i docelowych kryteriów wyrównania metabolicznego [9]. Konieczne jest intensywne propagowanie wiedzy na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, wdrożenie systemu wsparcia dla lekarzy rodzinnych przez specjalistów przy podejmowaniu ważnych decyzji, w tym terapeutycznych [10, 11]. Wreszcie, należy zmienić sposób myślenia lekarzy, w tym specjalistów, oraz pacjentów o konieczności intensyfikacji leczenia, z wdrażaniem insulinoterapii na czele [12]. Warto zauważyć, że na przykład w wytycznych *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) i PTD wyraźnie wskazano, że oprócz strukturalizowanej interwencji konieczne jest leczenie ukierunkowane na

osiągnięcie określonego celu terapeutycznego, a więc ściśle monitorowanie postępów terapii i odpowiednio wczesne wdrażanie kolejnych leków oraz schematów terapeutycznych, tak aby chorzy na cukrzycę osiągnęli i utrzymywali zakładane cele leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complication Trials (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Andrew H. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
4. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.
5. Kilpatrick E., Ørskov C., Berntorp K., Koblík T. HbA<sub>1c</sub>: the gap between guidelines and clinical reality across eight countries. *Diabetologia* 2007; 50 (supl. 1): S425.
6. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17–20.
7. Grzeszczak W., Sieradzki J., Kasperska-Czyżyk T. Badanie Dinamic 2. Porównanie wyników w różnych regionach Polski. *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 111–124.
8. Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prakt.* 2006; 7: 8–15.
9. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabet. Prakt.* 2008; 9 (supl. A).
10. Grant R.W., Cagliero E., Dubey A.K. i wsp. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet. Med.* 2004; 21: 150–155.
11. Shah B.R., Hiux J.E., Laupacis A., Zinman B., van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control do specialist differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005; 28: 600–606.
12. Koblík T., Wolnik B., Sieradzki J., Kot W. Razem zmieniamy cukrzycę (*Changing diabetes*). Międzynarodowy projekt na rzecz poprawy wyników leczenia cukrzycy typu 2. Część I. Założenia i cele projektu. *Diabet. Prakt.* 2007; 8: 354–357.