

James B. Meigs, David M. Nathan, Ralph B. D'Agostino Sr., Peter W.F. Wilson

# Glikemia na czczo i po obciążeniu glukozą a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

## Badanie Framingham Offspring

### Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk The Framingham Offspring Study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 1845–1850

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem pracy było zbadanie słuszności hipotezy, według której hiperglikemia na czczo (FHG, *fasting hyperglycemia*) i glikemia po 2 godzinach po obciążeniu glukozą (2hPG, *2-h postchallenge glycemia*) niezależnie zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*).

**MATERIAŁ I METODY.** W latach 1991–1995 autorzy przebadali 3370 uczestników badania *Framingham Offspring Study*, u których nie występowały objawy kliniczne CVD (choroba wieńcowa, udar mózgu lub chromanie przestankowe) ani cukrzyca, wymagająca leczenia farmakologicznego. Okres obserwacji pod kątem występowania CVD wynosił 4 lata. W celu oceny ryzyka związanego z FHG (stężenie glukozy na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l) i 2hPG niezależnie od wpływu standardowych czynników ryzyka CVD, zastosowano model regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa. **WYNIKI.** Średni wiek badanych wynosił 54 lata, 54% chorych stanowiły kobiety. Uprzednio nierozpoznaną cukrzycę stwierdzono u 3,2% na podstawie FHG, a u 4,9% (164 osoby), opierając się na wartościach FHG lub 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l. Spośród tych 164 chorych u 55 (33,5%) 2hPG było  $\geq 11,1$  mmol/l przy prawidłowym FHG, ale stanowiły one jedynie

1,7% z 3261 badanych bez FHG. W czasie 12 242 pacjentolat obserwacji wystąpiło 118 incydentów CVD. W oddzielnych modelach, skorygowanych względem płci i standardowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ryzyko względne (RR, *relative risk*) CVD dla glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) większej lub równej 7,0 mmol/l wynosiło 2,8 (95% przedział ufności 1,6–5,0), a dla wzrostu 2hPG o 2,1 mmol/l — 1,2 (1,1–1,3). W modelu wspólnym RR dla FHG zmalało i wynosiło 1,5 (0,7–3,6), podczas gdy RR dla 2hPG pozostało istotnie podwyższone (1,1; 1,02–1,3). Analiza statystyczna dla modelu obejmującego jedynie standardowe czynniki ryzyka CVD wyniosła 0,744; po dołączeniu FHG — 0,746, a po dodaniu FHG i 2hPG — 0,752.

**WNIOSKI.** Glikemia po doustnym obciążeniu glukozą jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale wartość predykcyjna 2hPG jest niewielka w stosunku do standardowych czynników ryzyka CVD.

**Słowa kluczowe:** hiperglikemia, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** To test the hypothesis that fasting hyperglycemia (FHG) and 2-h postchallenge glycemia (2hPG) independently increase the risk for cardiovascular disease (CVD).

**MATERIAL AND METHODS.** During 1991–1995, we examined 3,370 subjects from the Framingham Offspring Study who were free from clinical CVD (co-

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego  
*Diabetologia Praktyczna* 2003, tom 4, nr 1, 47–54

Tłumaczenie: lek. Anna Pazdyga  
Wydanie polskie: Via Medica

ronary heart disease, stroke, or intermittent claudication) or medication-treated diabetes, and we followed them for 4 years for incident CVD events. We used proportional-hazards regression to assess the risk associated with FHG (fasting plasma glucose  $\geq 7.0$  mmol/l) and 2hPG, independent of the risk predicted by standard CVD risk factors.

**RESULTS.** Mean subject age was 54 years, 54% were women, and previously undiagnosed diabetes was present in 3.2% by FHG and 4.9% (164) by FHG or a 2hPG  $\geq 11.1$  mmol/l. Of these 164 subjects, 55 (33.5%) had 2hPG  $\geq 11.1$  without FHG, but these 55 subjects represented only 1.7% of the 3,261 subjects without FHG. During 12,242 person-years of follow-up, there were 118 CVD events. In separate sex- and CVD risk-adjusted models, relative risk (RR) for CVD with fasting plasma glucose  $\geq 7.0$  mmol/l was 2.8 (95% CI 1.6–5.0); RR for CVD per 2.1 mmol/l increase in 2hPG was 1.2 (1.1–1.3). When modeled together, the RR for FHG decreased to 1.5 (0.7–3.6), whereas the RR for 2hPG remained significant (1.1, 1.02–1.3). The c-statistic for a model including CVD risk factors alone was 0.744; with addition of FHG, it was 0.746, and with FHG and 2hPG, it was 0.752.

**CONCLUSIONS.** Postchallenge hyperglycemia is an independent risk factor for CVD, but the marginal predictive value of 2hPG beyond knowledge of standard CVD risk factors is small.

**Key words:** hyperglycemia, CVD risk

## Wstęp

Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, hiperglikemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*), takich jak choroba wieńcowa (CHD, *coronary heart disease*), udar mózgu i chromanie przestankowe. Wzrost ryzyka ma charakter ciągły i stopniowo zależy od glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), glikemii po doustnym obciążeniu glukozą i średnich glikemii, określanych za pomocą HbA<sub>1c</sub> [1–3]. Na średnią glikemię wpływa zarówno glikemia na czczo, jak i 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG, *2-h post-challenge glycemia*), jednak ich względny udział w zwiększaniu ryzyka CVD pozostaje niejasny [4]. Rozwiązanie tego zagadnienia ma istotne znaczenie, ponieważ ostatnie kryteria rozpoznawania cukrzycy, obowiązujące w Stanach Zjednoczonych, nie obejmują glikemii po obciążeniu i opierają się głównie na FPG [5]. W innych krajach w celu właściwego rozpoznania cukrzycy nadal zaleca się wykonywanie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose*

*tolerance test*) [6]. Ponadto dostępne są nowe preparaty, których głównym zadaniem jest zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej, dzięki czemu można spodziewać się poprawy kontroli glikemii i korzystniejszego profilu ryzyka CVD w cukrzycy [7–9].

Kryteria diagnostyczne w cukrzycy mają określać wartości glikemii, których przekroczenie wiąże się ze wzrostem częstości powikłań specyficznych dla tej choroby. Podwyższone FPG wiarygodnie wskazują na zwiększone ryzyko retinopatii, ale w kilku dużych badaniach populacyjnych wykazano, że możliwości rozpoznawania cukrzycy na podstawie FPG są ograniczone. Stosowanie kryteriów, opierających się na ocenie glikemii na czczo, prowadzi do zaniżenia częstości cukrzycy i niezidentyfikowania znacznej części pacjentów ze zwiększonym ryzykiem CVD, wynikającym ze wzrostu glikemii po obciążeniu [10–15]. Nie określono w sposób jednoznaczny, czy ryzyko CVD związane z hiperglikemią po obciążeniu jest niezależne od towarzyszącego wzrostu FPG. W niniejszej pracy autorzy weryfikują hipotezę, zgodnie z którą podwyższone FPG, 2hPG oraz średnie glikemie (określone za pomocą HbA<sub>1c</sub>) niezależnie zwiększają ryzyko wystąpienia CVD u osób biorących udział we *Framingham Offspring Study*.

## Materiał i metody

### Uczestnicy badania

*Framingham Offspring Study* było obserwacyjnym badaniem populacyjnym, mającym na celu identyfikację czynników ryzyka CVD [16]. Od stycznia 1991 r. do czerwca 1995 r. (5 okresów obserwacji) pacjenci po wyrażeniu pisemnej zgody i całonocnym powstrzymaniu się od spożywania posiłków przechodzili standardowe badanie kliniczne. U osób bez cukrzycy wykonywano test OGTT. Spośród 3799 pacjentów wykluczono 402 z wcześniej rozpoznaną i leczoną farmakologicznie cukrzycą, CVD, a także osoby, których wyniki oznaczenia glikemii lub dane dotyczące Skali Ryzyka Framingham zaginęły. Ostatecznie analizie poddano dane 3370 osób. Ponieważ stężenia HbA<sub>1c</sub> zaczęto oceniać późno (podczas 5. badania), określono je jedynie u 2435 pacjentów.

### Badanie kliniczne i metody laboratoryjne

Glikemię na czczo mierzono w świeżych próbkach za pomocą zestawów, w których odczynnikiem była heksokinaza (A-gent; Abbott, South Pasadena, CA). Oznaczenia glukozy przeprowadzano dwukrotnie, współczynnik zmienności między pomiarami był mniejszy niż 3%. Stężenie HbA<sub>1c</sub> oznaczano za pomocą chromatografii cieczowej wysokiej sprawno-

ści po całonocnej dializie w soli fizjologicznej w celu usunięcia frakcji labilnej. Odchylenie standardowe (SD) oznaczenia wykonanego tą metodą u osób bez cukrzycy wynosiło w badanej populacji 5,22% (0,6). Współczynniki zmienności dla poszczególnych badań i w obrębie tego samego oznaczenia były mniejsze niż 2,5%. Sposób oznaczenia był standaryzowany w stosunku do metody oznaczania HbA<sub>1c</sub> zastosowanej w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* [17]. Stężenie cholesterolu całkowitego oznaczano metodą enzymatyczną, a cholesterolu frakcji HDL — po precipitacji LDL i VLDL dekstranem siarczanowo-magnezowym [18]. Pracownia Framingham uczestniczy w laboratoryjnym programie standaryzacji oznaczeń lipoprotein cholesterolowych, kierowanym przez Ośrodki Kontroli Chorób i Prewencji w Atlancie (Georgia). Ciśnienie tętnicze określano jako średnią z dwóch pomiarów, wykonanych po trwającym przynajmniej 5 minut odpoczynku w pozycji siedzącej. Pacjentów, którzy wypalali co najmniej jednego papierosa dziennie podczas ostatniego roku przed badaniem, uznawano za aktualnych palaczy tytoniu.

### Definicja hiperglikemii

W przewidywaniu ryzyka CVD autorzy stosowali wielkość przedziału międzykwartylowego (IQR, *interquartile range*) jako jednostkę „narażenia” na glikemię o rozkładzie ciągłym. Na przykład, 25 percentyl rozkładu FPG wynosił 5,0 mmol/l (89 mg/dl), 75 percentyl wynosił 5,7 mmol/l (102 mg/dl), a wielkość IQR — 0,7 mmol/l (13 mg/dl). Zatem ryzyko związane ze wzrostem FPG o 0,7 mmol/l odpowiadało ryzyku związanemu z przesunięciem z 25 do 75 percentyla rozkładu FPG w populacji. Zastosowanie IQR umożliwiło standaryzację porównywania ryzyka CVD dla poszczególnych wartości pomiarów glikemii. 25 percentyl rozkładu wartości 2hPG wynosił 4,8 mmol/l (87 mg/dl), 75 percentyl — 6,9 mmol/l (125 mg/dl), a wielkość tego przedziału — 2,1 mmol/l (38 mg/dl). 25 percentyl rozkładu HbA<sub>1c</sub> wynosił 4,90% (całkowitej hemoglobiny), 75 percentyl 5,61%, a wielkość tego przedziału 0,71%.

Do klasyfikacji hiperglikemii stosowano także kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 1997 roku, zgodnie z którymi w cukrzycy wartość FPG wynosi  $\geq 7,0$  mmol/l lub  $\geq 126$  mg/dl, oraz kryteria Światowej Organizacji Zdrowia z 1990 roku, według których cukrzycę rozpoznaje się zarówno na podstawie FPG, jak i hiperglikemii po 2 godzinach od obciążenia glukozą (2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l lub 200 mg/dl) [5, 6]. Izolowaną hiperglikemię po obciążeniu określano jako podwyższoną glikemię po

obciążeniu glukozą  $\geq 11,1$  mmol/l przy prawidłowej glikemii na czczo (FPG  $< 7,0$  mmol/l).

### Ocena występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i obserwacja

Występowanie CVD, obejmujące incydenty wieńcowe (zakończony i niezakończony zgonem zawał serca), udary mózgu lub przemijające ataki niedokrwienne oraz chromanie przestankowe oceniano za pomocą standardowych kryteriów *Framingham Heart Study* [19]. Osoby, u których nie stwierdzono obecności CVD w momencie rozpoczęcia piątego badania, obserwowano przez 4 lata (w 6. okresach, w latach 1995–1999). Pacjentolata obserwacji liczono od początku badania do daty pierwszego incydentu CVD. Autorzy prezentują wyniki, dotyczące wszystkich incydentów CVD. Jeśli analizę ograniczono do 76 przypadków choroby wieńcowej, wyniki były podobne.

### Analiza statystyczna

Wstępne dane na temat pacjentów porównywano za pomocą testu *t*-Studenta, testu  $\chi^2$  i współczynników korelacji Pearsona. Do oceny związku między glikemią a występowaniem incydentów CVD zastosowano modele regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa. W celu oceny wpływu standardowych czynników ryzyka modele skorygowano względem płci lub względem płci i Skali Ryzyka Framingham. Niezależny wpływ wieku, stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, cukrzycy i palenia tytoniu oceniono za pomocą Skali Ryzyka Framingham [20]. Wszystkim pacjentom w prezentowanej analizie przyznano wartość zero dla zmiennej, określającej występowanie cukrzycy, ponieważ osoby z rozpoznaną i leczoną cukrzycą wykluczano na wstępie badania. W alternatywnych modelach, w których czynniki ryzyka były traktowane jako odrębne współzmiennie, służące kontroli wpływu standardowych czynników ryzyka CVD, wyniki były podobne. Autorzy prezentują jedynie modele skorygowane względem Skali Ryzyka. We wszystkich analizach modele regresji obejmują określenie płci, Skali Ryzyka i jedną lub więcej z następujących zmiennych: FPG, 2hPG i HbA<sub>1c</sub>. Możliwość występowania współzależności między poszczególnymi pomiarami wartości glikemii oceniono za pomocą korelacji Pearsona oraz przeprowadzając badanie wpływu na ocenę ryzyka jednego lub kilku z nich (ujętych łącznie w modelach predykcyjnych). Wpływ płci lub wieku na związek glikemii z CVD badano za pomocą określenia warunków pierwszorzędowych, wielokrotnych inte-

rakcji. Wartości predykcyjne modeli dla 4-letnich okresów oceniano za pomocą analizy statystycznej  $c$ , analogicznej do obszaru pod krzywą charakterystyki skuteczności percepcji (ROC, *receiver operating curve*). Do analiz i określenia istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ) stosowano SAS [21].

## Wyniki

Uczestnikami badania były w większości osoby rasy białej, o dużej rozpiętości wieku, a około połowę z nich stanowiły kobiety (tab. 1). Spośród 3370 pacjentów 109 osób (3,2%) charakteryzowało się uprzednio niezdiagnozowaną cukrzycą, którą rozpoznano wyłącznie na podstawie FPG. Jedynie 28 chorych (0,8%) miało FHG i prawidłowe 2hPG. Spośród 3261 pacjentów, u których nie występowała FHG, u 55 osób (1,7%) cukrzycę rozpoznano na podstawie izolowanej hiperglikemii po obciążeniu. Łącznie u 164 pacjentów (4,9%) cukrzycę rozpoznano na podstawie hiperglikemii na czczo lub po obciążeniu, a u 55 (33,5%), opierając się na wartości izolowanej hiperglikemii po obciążeniu. W populacji pacjentów z prawidłową FPG częstość izolowanej hiperglikemii poposiłkowej była nieznacznie wyższa u kobiet niż u mężczyzn (1,9% u kobiet vs. 1,4% u mężczyzn;  $p = 0,07$ ), a u chorych na cukrzycę wówczas, gdy kryterium rozpoznania stanowiło występowanie FHG lub 2hPG (41,5% vs. 25,6%;  $p = 0,05$ ). Izolowana hiperglikemia poposiłkowa w grupie osób z prawidłową FPG występowała także częściej u pacjentów

starszych (4,6% u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat vs. 1,0% u osób  $< 65$  r.;  $p = 0,001$ ) oraz u chorych na cukrzycę, rozpoznaną na podstawie FPG lub 2hPG (43,8 vs. 27%;  $p = 0,07$ ). Współczynnik korelacji Pearsona dla FPG i 2hPG wynosił 0,73, a łącznie z  $HbA_{1c}$  — 0,54. Współczynnik korelacji między 2hPG a  $HbA_{1c}$  wynosił 0,48 (wszystkie  $p < 0,0001$ ). Zależności te były podobne także w wypadku odrębnej oceny mężczyzn i kobiet oraz pacjentów starszych i młodszych.

Podczas 4-letniej obserwacji wystąpiło 118 incydentów CVD. Podwyższenie każdej z 3 ocenianych wartości glikemii wiązało się ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów CVD. W przypadku FPG względne ryzyko skorygowane względem płci wynosiło 1,13 dla wzrostu o 0,7 mmol/l (95% przedział ufności 1,07–1,20), dla 2hPG — 1,26 (1,17–1,34) dla wzrostu o 2,1 mmol/l i dla  $HbA_{1c}$  — 1,24 (1,11–1,39) dla wzrostu o 0,7%. Po uwzględnieniu uznanych czynników ryzyka CVD (modele 1–3, tab. 2) wartość opisanych zależności zmniejszyła się, ale pozostała istotna statystycznie. W przypadku łącznej analizy w ramach jednego modelu predykcyjnego 2hPG pozostawało istotnym czynnikiem ryzyka CVD, podczas gdy wartość predykcyjna FPG była niewielka, na granicy istotności statystycznej (model 4, tab. 2). W ramach wspólnego modelu ani FPG, ani  $HbA_{1c}$  nie były istotnymi predyktorami CVD (model 5, tab. 2). We wspólnym modelu z  $HbA_{1c}$  jedynie hiperglikemia po obciążeniu pozostała istotnym predyktorem CVD (model 6, tab. 2). Jednak uwzględnienie kategorii glikemii nie zwiększa w sposób istotny predykcyjnej wartości standardowych czynników ryzyka CVD. Na podstawie analizy statystycznej  $c$  (odzwierciedlającej zdolności predykcyjne modeli predykcyjnych, sprawdzającej się lepiej przy większych wartościach) dla skorygowanej względem płci Skali Ryzyka Framingham określono wartość predykcyjną w odniesieniu do CVD równą 0,744, a dla modeli obejmujących wartości glikemii — 0,741–0,752 (tab. 2).

Autorzy opracowali także model ryzyka skorygowany względem łącznego wpływu FHG i 2hPG, traktując FPG jako odrębną zmienną kategorię (cukrzyca jest lub jej nie ma), a nie zmienną ciągłą. Umożliwia to ustalenie, czy hiperglikemia po obciążeniu zwiększa ryzyko CVD, jeśli obecność cukrzycy oceniono na podstawie FPG większego lub równego 7,0 mmol/l. W modelu skorygowanym względem płci i czynników ryzyka CVD RR dla CVD wyniosło 2,81 (95% przedział ufności 1,57–5,01; analiza statystyczna  $c$  0,746) dla FPG  $\geq 7,0$  mmol/l. Analizując model dodatkowo skorygowany względem 2hPG, można stwierdzić, że RR związane z FPG większym

Tabela 1. Charakterystyka uczestników badania

n	3370
Wiek (lata)	54
Przedział wieku (lata)	26–82
Wiek $\geq 65$ lat (%)	18,1
Kobiety (%)	54,0
FPG [mmol/l (mg/dl)]	5,4 (97)
2hPG [mmol/l (mg/dl)]	6,3 (113)
$HbA_{1c}$ (% całkowitej hemoglobiny)	5,33
Uprzednio niezdiagnozowana i nieleczona cukrzyca	
Według zaleceń ADA z 1997 r.* (%)	3,2
Według zaleceń WHO z 1999 r.† (%)	4,9
CVD	
Incydenty	118
Pacjentolata	12 241
Częstość/1000 pacjentolat	9,6
Łączna częstość (%)	12,9

CVD obejmuje zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, udar lub przemijający atak niedokrwienny i chromanie przestankowe; \*FPG  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl); †FPG  $\geq 7,0$  mmol/l lub 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl)



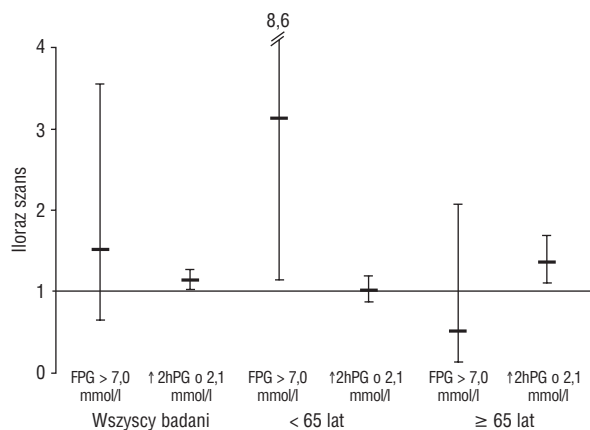
Tabela 2. Względne ryzyko (RR) chorób układu sercowo-naczyniowego, skorygowane względem płci i Skali Ryzyka Framingham dla wartości glikemii na czczo (FPG), 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) i dla średniej wartości glikemii (HbA<sub>1c</sub>)

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
FPG (na wzrost o 0,7 mmol/l [13 mg/dl])						
RR	1,088			0,868	1,024	
95-procentowy przedział ufności	1,02–1,16			0,76–0,998	0,92–1,14	
p	0,008			0,046	0,7	
2hPG (na wzrost o 2,1 mmol/l [38 mg/dl])						
RR		1,182		1,42		1,232
95-procentowy przedział ufności		1,10–1,27		1,17–1,72		1,07–1,43
p		0,0001		0,0004		0,005
HbA <sub>1c</sub> (wzrost hemoglobiny o 0,71%)						
RR			1,151		1,115	0,929
95-procentowy przedział ufności			1,02–1,30		0,92–1,35	0,77–1,13
p			0,03		0,3	0,5
Analiza statystyczna c	0,752	0,749	0,740	0,741	0,745	0,741

lub równym 7,0 mmol/l maleje o 46% i staje się nieistotne statystycznie (RR 1,52; 95% przedział ufności 0,65–3,55), podczas gdy 2hPG pozostaje istotnym predyktorem, zwiększającym względne ryzyko CVD o 1,14 (95% przedział ufności 1,02–1,27; statystyka c 0,752) dla wzrostu glikemii o 2,1 mmol/l (ryc. 1, lewa para słupków na wykresie). Ryzyko CVD związane z FPG i 2hPG nie zależy od płci (p = 0,3 dla oddziaływań pierwszorzędnych), jednak wiek ma istotne znaczenie (p = 0,02). W grupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat FHG, spełniająca kryteria rozpoznania cukrzycy, zwiększa względne ryzyko CVD o 3,13 (95% przedział ufności 1,14–8,62), podczas gdy hiperglikemia po obciążeniu nie jest istotnym predyktorem ryzyka (ryc. 1, środkowa para słupków). W grupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat lub starszych FHG, spełniająca kryteria rozpoznania cukrzycy, nie była istotnym predyktorem ryzyka, podczas gdy 2hPG zwiększała ryzyko CVD o 1,35 (1,09–1,68) dla wzrostu stężenia glukozy o 2,1 mmol/l (ryc. 1, dwa prawe słupki).

## Wnioski

W prezentowanym badaniu stwierdzono, że zarówno FHG, 2hPG, jak i średnie stężenie hiperglikemii (oceniane za pomocą HbA<sub>1c</sub>) niezależnie zwiększają ryzyko incydentów CVD, nawet po uwzględnieniu standardowych, niezwiązanych z cukrzycą czynników ryzyka. Obserwacje te potwierdzają podobne wyniki otrzymane w kilku innych badaniach [3, 13, 15, 22–24], łącznie z danymi dotyczącymi początkowej grupy objętej badaniem Framingham



Rycina 1. Połączenie względnego ryzyka i 95-procentowego przedziału ufności dla CVD i cukrzycowej hiperglikemii na czczo (FPG > 7,0 mmol/l), hiperglikemii po obciążeniu (ryzyko dla wzrostu o 2,1 mmol/l) u wszystkich badanych (lewa para słupków) i dla osób w wieku < 65 lat (środkowa para słupków) bądź ≥ 65 lat (prawa para słupków). Modele uwzględniają określenie typów zmiennych, odpowiadających zarówno glikemii na czczo, jak i po obciążeniu i są skorygowane względem płci oraz standardowych czynników ryzyka CVD; względne ryzyko dla przedziałów wiekowych pochodzi z oddzielnych modeli dla osób starszych i młodszych

Heart Study [25]. Niektóre wcześniejsze badania wskazywały także, że oznaczenie glikemii po obciążeniu pozwala trafniej niż pomiar jedynie glikemii na czczo rozpoznać osoby ze zwiększonym ryzykiem CVD [13, 14, 26]. W szczególności grupa badawcza DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) wykazała, że podwyższona FPG nie zwiększa w sposób niezależ-

ny od standardowych czynników ryzyka CVD ryzyka umieralności z powodu CVD (RR dla FPG  $\geq 7,0$  mmol/l; 1,20; 95% przedział ufności 0,88–1,64), podczas gdy podwyższone stężenie 2hPG było jej istotnym, niezależnym predyktorem (RR dla 2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l; 1,4; 1,02–1,92) [15]. W niniejszym badaniu rozszerzono te obserwacje, udowadniając, że 2hPG zwiększa ryzyko incydentów CVD niezależnie od standardowych czynników ryzyka oraz wartości glikemii na czczo i średniej wartości glikemii. Na każdy wzrost stężenia 2hPG o 2,1 mmol/l (ekwiwalent przesunięcia z 25 do 75 percentyla rozkładu 2hPG) RR wystąpienia incydentów CVD wzrasta o 12–42%, zależnie od sposobu ujęcia FPG i HbA<sub>1c</sub> w danym modelu. Po uwzględnieniu wartości 2hPG ani stężenie FPG, ani HbA<sub>1c</sub> nie były niezależnymi predyktorami CVD. Ostatnie dane z badania *Cardiovascular Heart Study* potwierdzają istnienie niezależnego związku między wartością glikemii po obciążeniu a CVD. W populacji osób w starszym wieku bez cukrzycy i chorych na cukrzycę, ale niestosujących farmakoterapii, stężenie FPG, skorygowane względem czynników ryzyka i 2hPG, nie zwiększało niezależnie ryzyka incydentów CVD (RR dla FPG  $\geq 112$  mg/dl; 1,09; 95% przedział ufności 0,84–1,41), ale stężenie 2hPG skorygowane względem czynników ryzyka i FPG było istotnym, niezależnym predyktorem CVD (RR dla 2hPG  $\geq 182$  mg/dl; 1,58; 1,23–2,02) [24].

Jednak, mimo że hiperglikemia po obciążeniu glukozą miała istotne znaczenie jako niezależny predyktor incydentów CVD, występowała ona stosunkowo rzadko (< 2%) u osób, u których FHG nie spełniała kryterium rozpoznania cukrzycy. Marginalna zdolność predykcyjna hiperglikemii po obciążeniu była niewielka (< 0,06 dodatkowego pola pod krzywą ROC) w modelach, obejmujących standardowe czynniki ryzyka CVD i FHG. Chociaż pominięcie OGTT w badaniach przesiewowych i diagnostyce wywołało poważne zaniepokojenie [4, 6], obserwacje autorów wskazują, że wykluczenie OGTT z powyższych badań ma minimalny wpływ na rozpoznawanie ryzyka CVD. Z kolei izolowana hiperglikemia po obciążeniu występowała powszechnie u chorych na cukrzycę rozpoznaną zarówno na podstawie kryteriów dotyczących wartości FPG, jak i 2hPG, ale u około 1/3 była jedyną stwierdzoną nieprawidłowością (2hPG  $\geq 11,1$  mmol/l). Rzadkie występowanie izolowanej hiperglikemii po obciążeniu u osób bez cukrzycy, ale częste w grupie chorych na cukrzycę, stwierdzono także w innych populacjach [10, 11, 27]. Jednak, mimo że hiperglikemia po obciążeniu może występować stosunkowo często w cukrzycy typu 2, należy pamiętać, że odpowiedź na niefizjologiczny

bodziec w OGTT nie jest równoznaczna z hiperglikemią typową dla okresu poposiłkowego. Należałoby udowodnić, że hiperglikemia w przebiegu OGTT jest podobnym czynnikiem ryzyka, jak wzrost glikemii po przeciętnym posiłku [4] lub że terapia ukierunkowana na obniżenie hiperglikemii poposiłkowej powoduje zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy w stopniu większym, niż można oczekiwać po redukcji HbA<sub>1c</sub> [28] albo niecukrzycowych czynników ryzyka [29, 30].

Na podstawie przedstawionych danych należy zweryfikować pogląd, zgodnie z którym hiperglikemia przyczynia się do zwiększenia ryzyka CVD poprzez jeden mechanizm, niezależnie od tego, czy podwyższona jest glikemia na czczo, po obciążeniu, czy średnie stężenie glukozy. Stwierdzenie, że hiperglikemia po obciążeniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD oznacza, że pacjenci, u których ona występuje, charakteryzują się specyficznymi lub bardziej nasilonymi zaburzeniami metabolicznymi, prowadzącymi do rozwoju miażdżycy. Jedną z prawdopodobnych przyczyn, odpowiadających za obserwowany wzrost ryzyka u tych chorych, jest większy stopień oporności na insulinę. Podczas gdy hiperglikemia na czczo wynika z upośledzenia pierwszej fazy sekrecji insuliny i nasilonego endogennego wydzielania glukozy wobec oporności tkanek na insulinę, hiperglikemia po obciążeniu przede wszystkim zależy od oporności na insulinę i towarzyszy jej względnie nieadekwatna, ale wciąż nadmiernie nasilona hiperinsulinemia [31, 32]. Pacjenci w okresie przedcukrzycowym, z opornością na insulinę, mają istotnie bardziej niekorzystne profile ryzyka CVD niż osoby, u których ryzyko rozwoju cukrzycy rozpoznano na podstawie upośledzonej czynności komórek  $\beta$  [33, 34]. Hiperinsulinemia po obciążeniu [35] wiąże się z upośledzeniem układu fibrynolizy, co predysponuje do ostrej zakrzepicy i zwiększa ryzyko ostrych incydentów CVD [36]. Jednak, chociaż obserwacje fizjologiczne wyjaśniają biologiczne podłoże wpływu hiperglikemii na rozwój CVD, bezpośredni wpływ glukozy na proces miażdżycowy pozostaje przedmiotem kontrowersji. Podczas gdy dane obserwacyjne sugerują istnienie takiego związku, dane eksperymentalne nie potwierdzają go [28, 37]. Aby ocenić względne korzyści, wynikające ze zwalczania hiperglikemii w stosunku do kontroli standardowych czynników ryzyka w zapobieganiu incydentom CVD, potrzebne są dalsze badania kliniczne.

W badanej populacji wpływ hiperglikemii na ryzyko CVD zależał od wieku. Wydaje się, że u starszych osób silniejszym czynnikiem ryzyka CVD jest 2hPG, podczas gdy u osób w wieku poniżej 65 lat

raczej FHG. Jeśli przedstawione rozumowanie jest prawidłowe, to oporność na insulinę wpływa na poszczególne wartości glikemii zależnie od wieku, powodując hiperglikemię, zwłaszcza na czczo u pacjentów młodszych i głównie po obciążeniu u osób starszych. Udowodnienie takiej hipotezy wymaga przeprowadzenia kolejnych badań. Autorzy stwierdzili także, że izolowana hiperglikemia po obciążeniu występowała znacznie częściej u osób starszych niż młodszych. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 wzrasta z wiekiem, a hiperglikemia po obciążeniu staje się dominującą nieprawidłowością diagnostyczną u osób starszych [11, 14]. Z punktu widzenia prewencji, obserwacje te wskazują, że skuteczność badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, polegających na ocenie FPG, różni się zależnie od wieku. Badania takie pozwalają rozpoznać zwiększone ryzyko CVD u większości osób młodszych, ale u osób starszych są znacznie mniej skuteczne.

Analiza ma kilka ograniczeń. Pomiar glikemii są współzależne, potencjalnie wpływając współliniowo na modele predykcyjne, które obejmują więcej niż jeden typ glikemii. Fakt, że zmienne odnoszą się do podobnego zjawiska, może częściowo odpowiadać za brak niezależnego wpływu HbA<sub>1c</sub> lub FPG podczas oceny wspólnej lub łącznie z 2hPG. Zatem, jeśli współliniowość jest jedynym wytłumaczeniem gorszej oceny ryzyka dla poszczególnych zmiennych, można założyć, że w modelach wieloczynnikowych także ryzyko związane z 2hPG powinno być istotnie zredukowane. Jednak hiperglikemia po obciążeniu pozostaje stale niezależnym czynnikiem ryzyka CVD, bez względu na zastosowany model, co wskazuje na efekt prawdziwie niezależny. Stan glikemiczny pacjenta oceniano tylko jeden raz. Przy takim sposobie oceny zmienność parametru u danej osoby mogła prowadzić do błędnej klasyfikacji pacjenta, ale jej uwzględnienie prowadziłoby do niedoszacowania wpływu glikemii na CVD. Celem niniejszych badań nie była odpowiedź na pytanie, czy istnieje wartość progowa, poniżej której żadna wartość pomiaru glikemii nie przyczynia się do zwiększenia ryzyka CVD. Wyniki badań można odnieść jedynie do osób rasy białej, których przodkami była mieszana populacja europejska.

Podsumowując, autorzy stwierdzili, że podwyższona glikemia 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą zwiększa względne ryzyko CVD aż do 40%, niezależnie od obecności pozaglikemicznych czynników ryzyka lub hiperglikemii na czczo i średniej hiperglikemii. To odkrycie potwierdza obserwację, że diagnostyczne kryteria cukrzycy, które obejmują stężenia 2hPG, pozwalają zidentyfikować kolejne osoby ze zwiększonym ryzykiem CVD. Mimo że izo-

lowaną hiperglikemię po obciążeniu rzadko stwierdza się u osób z glikemią na czczo poniżej progu rozpoznawania cukrzycy, występuje ona jednak częściej u ludzi starszych oraz u chorych na cukrzycę rozpoznaną na podstawie kryteriów obejmujących FPG lub 2hPG. Programy przesiewowe rozpoznawania cukrzycy, polegające na oznaczaniu jedynie FPG, pozwolą zidentyfikować większość młodych osób ze zwiększonym ryzykiem metabolicznych powikłań hiperglikemii. Dodatkowe oznaczanie OGTT może być potrzebne, aby rozpoznać cukrzycę u pacjentów w starszym wieku lub u osób, u których jedyną oznaką cukrzycy jest hiperglikemia po obciążeniu. W każdym razie pomiary glikemii u osób bez rozpoznanej cukrzycy mają jedynie niewielką, marginalną wartość prognostyczną. Ocena standardowych, pozaglikemicznych czynników ryzyka pozostaje najlepszym sposobem identyfikacji większości osób, u których interwencja, mająca na celu zmniejszenie ryzyka CVD, będzie szczególnie korzystna.

## Podziękowania

Badanie było finansowane: z grantu naukowego Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego; z grantu naukowego, ufundowanego przez Novartis Ph.; z nagrody dla młodych pracowników naukowych, ufundowanej przez SmithKline Beecham; z programu Visiting Scientist wspieranego przez ASTRA USA, Hoechst Marion Roussel i Sevier Amerique; ze środków kontraktu z National Heart, Lung and Blood Institute Framingham Heart Study, National Institutes of Health (kontrakt HIH/NHLBI NO1-HC-38083).

## PIŚMIENNICTWO

1. Donahue R.P., Abbott R.D., Reed D.M., Yano K.: Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689–692.
2. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
4. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1997; 20: 1183–1197.
6. Alberti K.G., Zimmet P.Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Cz. 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.

7. Feinglos M.N., Thacker C.H., English J., Bethel M.A., Lane J.D.: Modification of post-prandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1539–1542.
8. Bastyr E.J. III, Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp.: Therapy focused on lowering post-prandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA<sub>1c</sub>: IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
9. Horton E.S., Clinkingbeard C., Gatlin M., Foley J., Mallows S., Shen S.: Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660–1665.
10. Harris M.I., Eastman R.C., Cowie C.C., Flegal K.M., Eberhardt M.S.: Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859–1862.
11. Wahl P.W., Savage P.J., Psaty B.M., Orchard T.J., Robbins J.A., Tracy R.P.: Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352: 1012–1015.
12. Shaw J.E., de Courten M., Boyko E.J., Zimmet P.Z.: Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. *Diabetes Care* 1999; 22: 762–766.
13. Barzilay J.I., Spiekerman C.F., Wahl P.W. i wsp.: Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999; 354: 622–625.
14. Barrett-Connor E., Ferrara A.: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–1239.
15. DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–405.
16. Kannel W.B., Feinleib M., McNamara J.R., Garrison R.J., Castelli W.P.: An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 281–290.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
18. McNamara J.R., Schaefer E.J.: Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipid lipoprotein fractions. *Clin. Chim. Acta* 1987; 166: 1–8.
19. Cupples L.A., D'Agostino R.B.: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30-year follow-up. W: Kannel W., Wolf P., Garrison R. (red.). *The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*. Washington DC, U.S. Department of Commerce, 1988; 9–22.
20. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B.: Prediction of coronary heart disease risk using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
21. SAS Institute: *SAS/STAT User's Guide*. Wersja 6, wyd. 4. Cary, NC, SAS Institute, 1989.
22. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. i wsp.: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15–18.
23. de Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G. i wsp.: Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926–931.
24. Smith N.L., Barzilay J.I., Shaffer D. i wsp.: Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 209–216.
25. Singer D.E., Nathan D.M., Anderson K.M., Wilson P.W.F., Evans J.C.: Association of HbA<sub>1c</sub> with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41: 202–208.
26. Shaw J.E., Hodge A.M., de Courten M., Chitson P., Zimmet P.Z.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050–1054.
27. DECODE Study Group: Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667–1671.
28. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
29. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
30. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary artery disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
31. Bogardus C., Lillioja S., Howard B.V., Reaven G., Mott D.: Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1238–1246.
32. Weyer C., Bogardus C., Pratley R.E.: Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48: 2197–2203.
33. Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A., Burke J.P., Stern M.P.: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975–980.
34. Davies M.J., Raymond N.T., Day J.L., Hales C.N., Burden A.C.: Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet. Med.* 2000; 17: 433–440.
35. Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
36. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. i wsp.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221–228.
37. Huang E.S., Meigs J.B., Singer D.E.: The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 2001; 111: 633–642.