

Stanowisko *American Diabetes Association*

Znaczenie badania *Diabetes Control and Complications Trial*

Implications of the Diabetes Control and Complications Trial

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, supl. A, S25–S27

Badanie *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) jest wieloośrodkowym przełomowym badaniem, zaprojektowanym, aby określić zależność między rozwojem powikłań cukrzycy a stopniem podwyższenia stężenia glukozy w surowicy krwi u chorych na cukrzycę. Schemat badania był bardzo prosty. Długoterminowej obserwacji poddano dwie grupy pacjentów: pierwszą grupę leczono konwencjonalnie (cel leczenia: dobry stan kliniczny; leczenie standardowe) oraz grupę leczoną intensywnie (cel leczenia: normalizacja glikemii). Stężenie hemoglobiny glikowanej oraz glikemia w krwi włośniczkowej były parametrami różnicującymi obie grupy podczas całego badania. W grupie leczonej intensywnie nie udało się osiągnąć pełnej normalizacji stężeń glukozy we krwi; średnie glikemie przekraczały normy o około 40%. Mimo to po 7 latach obserwacji uzyskano w tej grupie redukcję ryzyka retinopatii, nefropatii i neuropatii cukrzycowej aż o około 60% w porównaniu z grupą pacjentów leczonych konwencjonalnie. Intensywna terapia spowodowała opóźnienie wystąpienia i rozwoju tych powikłań we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od płci i czasu trwania cukrzycy.

Diabetes Control and Complications Trial było najdłuższym i największym badaniem prospektywnym, wykazującym spowalniający lub nawet zapo-

biegający wpływ obniżenia stężenia glukozy w surowicy krwi na rozwój powikłań cukrzycy. Według *American Diabetes Association* (ADA) badanie to ma ogromne znaczenie statystyczne i kliniczne, istotne zarówno dla osób leczących, jak i dla ich pacjentów. Wiele kwestii nadal pozostaje niejasnych, ale pewne wnioski są niezaprzeczalne:

1. Podstawowym celem leczenia cukrzycy typu 1 powinno być uzyskanie kontroli glikemii co najmniej tak dobrej jak w grupie leczonej intensywnie, co może być jednak nieosiągalne u niektórych pacjentów — wymaga to indywidualnej oceny klinicznej. Należy pamiętać, że u chorych leczonych intensywnie ryzyko wystąpienia hipoglikemii było 3-krotnie wyższe. Występowanie ciężkiej hipoglikemii może być niebezpieczne, dlatego u osób, u których dochodzi do hipoglikemii mimo modyfikacji leczenia, nie należy bezwzględnie dążyć do osiągnięcia celów leczenia ustalonych dla całej grupy.
2. Udokumentowane metody osiągania dobrej kontroli glikemii w cukrzycy typu 1 obejmują wielokrotne (3 i więcej) wstrzyknięcia insuliny w ciągu doby lub insulinoterapię z zastosowaniem pompy. Decyzja o sposobie leczenia zależy od preferencji pacjenta i możliwości zespołu leczącego*. W cukrzycy typu 2 dobremu wyrównaniu glikemii służą przestrzeganie diety, aktywność fizyczna i przyjmowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz często również insuliny.

Odpowiedź ADA na badanie DCCT

1. **Czy wyniki DCCT są istotne i wiarygodne?**
Badanie DCCT zostało dobrze zaprojektowane i właściwie przeprowadzone. Wyniki osiągnęły

Zaakceptowano do druku w 1993 roku. Najnowsze poprawki w 1998 roku.

Copyright © 2001 by *American Diabetes Association*, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, supl. A, A33–A36

Tłumaczenie: lek. med. Monika Łukaszewska

Wydanie polskie: Via Medica

* W Polsce wysoki koszt zakupu pompy insulinowej i koszty dalszej eksploatacji pokrywa pacjent (przyp. tłum.)

znamienność statystyczną i mają ogromne znaczenie kliniczne: jednoznacznie wskazują na wpływ kontroli glikemii na rozwój powikłań u chorych na cukrzycę typu 1. Badanie nie ma słabych punktów, chociaż, jak we wszystkich badaniach klinicznych, nie udało się zbadać wszystkich zmiennych. W DCCT przedział wiekowy populacji badanej był dość wąski, a liczba pacjentów z grup mniejszościowych mała, jednak nie ma powodu sądzić, że wyników nie można by zastosować u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1.

2. Jaka ma być docelowa wartość glikemii?

Wydaje się, że istnieje bezpośredni związek między stężeniem glukozy we krwi a ryzykiem wystąpienia powikłań. Istnieją jednak również inne czynniki, na przykład genetyczne, które również mają swój udział w ich patogenezie. Niezależnie od tego, celem każdego pacjenta powinno być osiągnięcie jak najlepszej glikemii, jednak bez nadmiernego ryzyka hipoglikemii i innych zagrożeń związanych ze ścisłą kontrolą (patrz: pytanie 3). Wykazano, że każda, nawet niewielka, poprawa kontroli glikemii opóźnia rozwój i progresję powikłań mikroangiopatycznych.

Powszechnie wiadomo, że terapia musi być zindywidualizowana i oparta na porozumieniu między pacjentem a lekarzem leczącym. Jeśli chory na cukrzycę typu 1 jest intelektualnie, emocjonalnie, psychicznie i finansowo przygotowany do osiągnięcia dobrego wyrównania, a zespół leczący może zapewnić środki, wsparcie i edukację, to cel leczenia można określić na takie wartości stężenia hemoglobiny glikowanej i średniej glikemii, jakie osiągnięto w badaniu DCCT w grupie leczonej intensywnie (średnia glikemia wynosiła 155 mg/dl (8,6 mmol/l), hemoglobina glikowana około 7,2%; wartości te u osoby zdrowej wynoszą odpowiednio około 110 mg/dl (6,1 mmol/l) i $\leq 6,05\%$).

3. Czy ścisła kontrola glikemii może być niebezpieczna?

Może się tak zdarzyć. Najbardziej niebezpieczna jest hipoglikemia, szczególnie w wypadku chorych na cukrzycę typu 1. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do zaburzeń świadomości, śpiączki lub drgawek, a w konsekwencji — do urazów. U dzieci może ona spowodować zaburzenia neuropsychologiczne i intelektualne, chociaż w badaniu DCCT nie obserwowano takich efektów. W wypadku osób w starszym wieku niska glikemia może przyczynić się do występowania zawałów serca i udarów mózgu. W grupie leczonej intensywnie w DCCT ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii było 3-krotnie wyższe niż w grupie leczonej standardowo.

Ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii można zmniejszyć dzięki częstym pomiarom glikemii, modyfikacjom dawek insuliny, dobieraniem pory, częstotliwości, składu posiłków oraz odpowiedniemu planowaniu aktywności fizycznej. Istotne jest więc prowadzenie edukacji pacjentów dotyczącej stylu życia i zasad prowadzenia samokontroli.

W grupie leczonej intensywnie obserwowano również wzrost masy ciała, co ma odrębne konsekwencje zdrowotne i emocjonalne.

4. Czy wyniki badania DCCT odnoszą się również do chorych na cukrzycę typu 2?

W badaniu DCCT nie prowadzono obserwacji dotyczących cukrzycy typu 2. W największym i najdłuższym badaniu jej poświęconym — *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) — wykazano, że poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii, nefropatii i prawdopodobnie także neuropatii. Wskaźnik występowania powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów leczonych intensywnie w porównaniu z osobami leczonymi konwencjonalnie zmniejszył się o 25%. Analiza epidemiologiczna danych z UKPDS wykazała ciągły związek między ryzykiem powikłań mikroangiopatycznych a glikemią — dla każdego obniżenia wartości hemoglobiny glikowanej o jeden punkt procentowy (np. z 9 do 8%) ryzyko powikłań mikroangiopatycznych obniżało się o 35%. Wyniki te potwierdzają, że w cukrzycy typu 2 obniżenie stężenia glukozy jest korzystne. W UKPDS wykazano również, że intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego — zgodne z zaleceniami ADA — istotnie obniża liczbę udarów mózgu, zgonów związanych z cukrzycą, niewydolności serca, powikłań mikroangiopatycznych i utraty wzroku.

W kilku badaniach obserwacyjnych, wliczając wyniki analiz epidemiologicznych danych z UKPDS, wykazano silny i istotny statystycznie związek między kontrolą glikemii i ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. W UKPDS wykazano 16-procentowy spadek (nieistotny statystycznie, $p = 0,052$) łącznego ryzyka zawału serca i zawału serca niezakończony zgonem oraz nagłego zgonu w grupie leczonej intensywnie.

(Patrz: *Znaczenie badania United Kingdom Prospective Diabetes Study wg ADA*).

5. Czy istnieją przeciwwskazania do ścisłej kontroli glikemii?

W pewnych grupach pacjentów ścisła kontrola glikemii nie powinna być założonym celem leczenia. Niektórzy pacjenci nie mogą lub nie chcą aktywnie współpracować w kontrolowaniu glike-

mii. Takie leczenie jest przeciwwskazane u dzieci poniżej 2 roku życia. Między 2 a 7 rokiem życia zastosowanie takiego leczenia wymaga niezwyklej ostrożności, ponieważ hipoglikemia może zaburzać prawidłowy rozwój mózgowia. Ryzyko hipoglikemii, które występuje u niemowląt i dzieci, wiąże się ze specyfiką rozkładu posiłków, aktywności fizycznej i wypełniania zaleceń — rozkład tych wszystkich czynności jest na pewno mniej przewidywalny niż u osób dorosłych. Osoby młode są względnie chronione przed powikłaniami mikroangiopatycznymi, dlatego potrzeba idealnego wyrównania jest wśród nich mniejsza niż w grupie po okresie dojrzewania. Starsi pacjenci z miażdżycą są bardziej podatni na trwałe uszkodzenia wynikające z hipoglikemii. Niewiele jest bezwzględnych przeciwwskazań do ścisłej kontroli glikemii, ale istnieją także przeciwwskazania względne, których znaczenie wymaga oceny klinicznej i zdrowego rozsądku. Uwzględniając powyższe stwierdzenia, standardem leczenia cukrzycy typu 1 powinny być wielokrotne wstrzyknięcia insuliny i częste pomiary glikemii.

6. Czy ścisła kontrola glikemii powinna być celem leczenia również u pacjentów, u których nastąpił rozwój powikłań?

Kwestia ta również wymaga oceny klinicznej. Jeśli powikłania nie są zaawansowane, odpowiedź brzmi — tak. Ścisła kontrola może być niewskazana u osób ze znacznym upośledzeniem wzroku lub ze schyłkową niewydolnością nerek. Pacjentów z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy nie włączano do badania DCCT, nie ma więc bezpośrednich dowodów korzystnego efektu dobrego wyrównania glikemii w tej grupie.

7. Czy intensywne leczenie można wprowadzać u pacjentów z długotrwałą cukrzycą, u których nie doszło do rozwoju powikłań?

Jeśli czas trwania cukrzycy wynosi 20–25 lat (po okresie dojrzewania) i nie ma cech rozwoju retinopatii, neuropatii ani nefropatii lub gdy powikłania są minimalne (np. 1–2 mikrotętniaki siatkówki), ścisła kontrola glikemii może nie być konieczna.

8. Czy dobre wyrównanie glikemii zapobiega rozwojowi powikłań makroangiopatycznych?

Miażdżycą rozwija się wcześniej i szybciej u chorych na cukrzycę niż u osób z prawidłową glikemią. W badaniu DCCT wykazano, że w grupie leczonych intensywnie częstość powikłań sercowo-naczyniowych nie była wyższa.

9. W jaki sposób można przewidzieć genetyczną skłonność do rozwoju powikłań cukrzycy?

Jak wspomniano wcześniej, istnieje uwarunkowana genetycznie skłonność do rozwoju powikłań i uszkodzeń tkanek spowodowanych wysokimi stężeniami glukozy we krwi. Dotychczas jednak geny związane z tą cechą są nieznane.

10. Czy intensywne leczenie trzeba prowadzić do końca życia?

Po okresie dojrzewania leczenie intensywne powinno się prowadzić w zasadzie do końca życia. Przerwanie takiego leczenia może być konieczne w związku z zaawansowanym wiekiem lub zmianą aspektów klinicznych, na przykład po udarze mózgu, zawale serca lub kiedy występuje istotne ryzyko hipoglikemii.

11. Czy wyniki uzyskane w badaniu DCCT można osiągnąć u większości chorych na cukrzycę?

Teoretycznie tak, jednak w praktyce wymagałoby to ogromnego wysiłku. Grupa badana objęła osoby młode, ogólnie zdrowe i wysoko zmotywowane. Badacze prowadzący badanie pochodzący z ośrodków akademickich — doświadczeni lekarze endokrynolodzy oraz edukatorzy diabetologiczni — mieli wysokie kwalifikacje i byli bardzo zaangażowani. Pacjentów leczonych intensywnie objęto opieką znacznie przekraczającą standardowy poziom. W wielu wypadkach nawiązała się przyjaźń między uczestnikami i osobami prowadzącymi badanie. Powszechne wprowadzenie intensywnego leczenia wymaga nieustannej pracy pełnych zespołów leczących (składających się z lekarzy, edukatorów, dietetyków, pracowników socjalnych), rozbudowanych funkcjonujących programów szkoleniowych dla lekarzy i pacjentów oraz współpracy między specjalistami i lekarzami pierwszego kontaktu. Koszt takiego leczenia oraz mechanizmy jego zwrotu to kwestie wymagające dalszych ocen (patrz: pytanie 13). Nawet jeśli nie osiąga się wyników porównywalnych z DCCT, każda poprawa wyrównania glikemii opóźnia rozwój i postęp powikłań mikroangiopatycznych.

12. Jaka forma intensywnego leczenia jest zalecana?

Skutki poprawy glikemii w cukrzycy typu 1 są korzystne niezależnie od zastosowanej metody (wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu doby czy używania programowalnej pompy insulinowej). Wybór metody leczenia zależy od życzenia pacjenta i od przygotowania zespołu leczącego.

13. Czy postulowane korzyści z lepszej kontroli glikemii są warte zwiększonych kosztów?

Powszechne wprowadzenie zaleceń wynikających z badania DCCT w Stanach Zjednoczonych będzie się wiązać ze znacznym wzrostem kosztów. Konieczne jest wprowadzenie kompleksowej edukacji personelu medycznego i pacjentów. Istnieje przekonanie o długofalowych korzystnych skutkach wprowadzenia ścisłej kontroli glikemii — ma to być zdrowsze, bardziej produktywne życie z mniejszą ilością powikłań, co ma zrekompensować koszty leczenia. Wskaźnik kosztów do korzyści dla leczenia intensywnego odpowiada wskaźnikom innych zaakceptowanych w Stanach Zjednoczonych metod leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S28–S32.
2. Andersson D.K.G., Svärdsudd K.: Long-term glycemetic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1534–1543.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of a glycemetic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298.
4. The 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.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996; 276: 1409–1415.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemetic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
7. Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K., Meuer M.S.: The association of glycemetic and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch. Int. Med.* 1994; 154: 2473–2479.
8. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
9. 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.
10. 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.
11. Uusitupa M.I.J., Niskanen L.K., Siitonen O., Voutilainen E., Pyörälä K.: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1174–1184.