

Stephen Colagiuri, Carole A. Cull, Rury R. Holman, w imieniu grupy UKPDS

Czy niższe glikemie na czczo przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 mogą się wiązać z lepszym przebiegiem choroby?

Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?

U.K. Prospective Diabetes Study 61

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 8, 1410-1417

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzyca typu 2 może się rozwijać przez wiele lat przed postawieniem diagnozy. W tym czasie u wielu osób dochodzi już do rozwoju jej powikłań. Wczesne wykrycie i leczenie cukrzycy może temu zapobiec, ale jak dotąd brakuje dowodów na poparcie tej tezy.

MATERIAŁ I METODY. U 5088 spośród 5102 uczestników badania UKDPS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) dokonano porównania kontroli glikemii oraz klinicznych i pośrednich kryteriów badania w zależności od glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) w momencie rozpoznania choroby.

Grupy porównywane cechowały się niską (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]), średnią (> 140 do < 180 mg/dl [$7,8$ do < $10,0$ mmol/l]) lub wysoką (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) glikemią. Porównano również grupy pacjentów różniące się objawami klinicznymi cukrzycy.

WYNIKI. W grupie pacjentów z niższymi stężeniami glukozy na czczo stwierdzono rzadsze występowanie retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowych wyników bioteżometrii oraz deklarowanych zaburzeń

erekcji. Stopień wzrostu FPG i HbA_{1c} podczas badania był identyczny we wszystkich trzech grupach, chociaż obserwowano przetrwanie pierwotnych różnic. U osób mieszczących się w grupie z najniższą glikemią na czczo ryzyko wystąpienia każdego z określonych wcześniej klinicznych kryteriów badania, wyłączywszy udar mózgu, było istotnie niższe. W grupie o średnich wartościach glikemii ryzyko wszystkich kryteriów badania, poza udarem i zawałem serca, było istotnie zmniejszone. Grupy o niskiej i średniej FPG charakteryzowało istotnie zmniejszone ryzyko progresji retinopatii, zmniejszenia czucia wibracji i rozwoju mikroalbuminurii.

WNIOSKI. Chorzy, u których rozpoznaje się cukrzycę typu 2 z niższymi wartościami glikemii na czczo, znajdują się na wczesnym etapie rozwoju choroby i ryzyko rozwoju klinicznych kryteriów badania jest u nich mniejsze mimo progresji cukrzycy. Ponieważ większość pacjentów w momencie rozpoznania nie ma wyraźnych objawów klinicznych, do ich identyfikacji pożądanym jest wprowadzenie programów aktywnego wykrywania cukrzycy.

Słowa kluczowe: rozpoznanie cukrzycy typu 2, glikemia na czczo, UKDPS

ABSTRACT

INTRODUCTION. Type 2 diabetes may be present for several years before diagnosis, by which time many patients have already developed diabetic complica-

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 233-243
Tłumaczenie: lek. Monika Łukaszewicz
Wydanie polskie: Via Medica

tions. Earlier detection and treatment may reduce this burden, but evidence to support this approach is lacking.

MATERIAL AND METHODS. Glycemic control and clinical and surrogate outcomes were compared for 5,088 of 5,102 U.K. Diabetes Prospective Study participants according to whether they had low (< 140 mg/dl [< 7.8 mmol/l]), intermediate (140 to < 180 mg/dl [7.8 to < 10.0 mmol/l]), or high (≥ 180 mg/dl [≥ 10 mmol/l]) fasting plasma glucose (FPG) levels at diagnosis. Individuals who presented with and without diabetic symptoms were also compared.

RESULTS. Fewer people with FPG in the lowest category had retinopathy, abnormal biothesiometer measurements, or reported erectile dysfunction. The rate of increase in FPG and HbA_{1c} during the study was identical in all three groups, although absolute differences persisted. Individuals in the low FPG group had a significantly reduced risk for each predefined clinical outcome except stroke, whereas those in the intermediate group had significantly reduced risk for each outcome except stroke and myocardial infarction. The low and intermediate FPG groups had a significantly reduced risk for progression of retinopathy, reduction in vibration sensory threshold, or development of microalbuminuria.

CONCLUSIONS. People presenting with type 2 diabetes with lower initial glycemia who may be earlier in the course of their disease had fewer adverse clinical outcomes despite similar glycemic progression. Since most such people are asymptomatic at diagnosis, active case detection programs would be required to identify them.

Key words: diagnosis of type 2 diabetes mellitus, fasting blood glucose, UKPDS

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest bardzo ważnym problemem zdrowia publicznego, a jej znaczenie, niestety, ciągle wzrasta. Wystąpienie tej choroby skraca przewidywaną długość życia i zwiększa zapadalność na inne schorzenia, związane z typowymi powikłaniami cukrzycy (np. ślepotą w przebiegu retinopatii cukrzycowej lub amputacje kończyn dolnych). Ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest 2–4 razy wyższe w populacji chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy [1], a u 52% chorych na cukrzycę typu 2 przyczyną zgonu są powikłania sercowo-naczyniowe [2]. Wielu chorych na cukrzycę typu 2 żyje z niezdiagnozowaną chorobą przez wiele lat, a połowa z tej grupy w ogóle nie dostrzega żadnych niepokojących

objawów [3]. W momencie postawienia diagnozy ponad połowa pacjentów ma już co najmniej jedno powikłanie cukrzycy [4]. Często występują powikłania o charakterze mikroangiopatii. Harris i inni w swoich pracach [5] określili częstość retinopatii w chwili rozpoznania cukrzycy na 21%, a wyniki UKPDS wskazują na częstość tego powikłania równą aż 37% [6]. Rozwój retinopatii cukrzycowej pozostaje w ścisłym związku z czasem trwania cukrzycy typu 2, dlatego szacuje się, że choroba ta może się rozpocząć nawet 12 lat przed rozpoznaniem klinicznym [5].

Jedną z możliwych strategii postępowania, pozwalających na zapobieżenie negatywnym skutkom choroby w fazie, gdy cukrzyca pozostaje nierozpoznana, jest aktywne poszukiwanie choroby. Wczesne zdiagnozowanie i odpowiednie leczenie cukrzycy umożliwia opóźnienie rozwoju jej powikłań. Podejście takie wymaga jednak potwierdzenia w randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych.

W pracy autorów porównano kliniczne kryteria badania występujące u uczestników UKPDS w odniesieniu do wyjściowej (przy rozpoznaniu) wartości glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*). Celem było określenie zależności między FPG (której niższy poziom może świadczyć o wykryciu choroby na jej wcześniejszym etapie) a wystąpieniem powikłań (w postaci określonych klinicznych kryteriów badania), niezależnie od wprowadzonego przez randomizację sposobu leczenia.

Materiał i metody

W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wzięły udział 5102 osoby ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, w wieku 25–65 lat; 81% badanych określało się jako rasa kaukaska, 10% było pochodzenia azjatyckiego, a 9% afroamerykańskiego. Łącznie do projektu skierowano 7616 pacjentów. Spośród 2514 pacjentów niewłączonych do badania część nie chciała uczestniczyć, a pozostali nie spełniali jednego lub kilku kryteriów włączenia lub spełniali kryteria wyłączenia z badania. Do kryteriów tych zaliczały się: udar mózgu lub zawał serca przebyte w okresie roku od momentu włączenia do badania oraz poważna choroba układowa. Jedna z wcześniej publikowanych prac [7] zawiera pełny opis badanej populacji.

Po 3-miesięcznym okresie wstępnym (*run-in*), podczas którego pacjenci stosowali dietę o niskiej zawartości tłuszczu, a wysokiej zawartości węglowodanów i błonnika, z ograniczeniem kalorycznym dotyczącym osób otyłych, całą badaną populację podzielono na 3 grupy w zależności od średniej z 3 pomiarów glikemii na czczo, oznaczanych przez 3 dni. Pa-

pacjentów z objawami hiperglikemii lub średnią FPG przekraczającą 270 mg/dl (15 mmol/l) określono jako grupę o „pierwotnej nieskuteczności diety” („*primary diet failure*”) i przydzielono metodą randomizacji do grupy intensywnie leczonej, rozpoczynając od pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, z możliwością późniejszego dołączenia metforminy w wypadku pacjentów otyłych (> 120% należnej masy ciała [Metropolitan life tables]). Pacjentów bez objawów z wartościami FPG w zakresie 108 mg/dl (6 mmol/l) — 270 mg/dl (15 mmol/l) zakwalifikowano do „randomizacji głównej” („*main randomization*”). Pacjentów tych randomizowano do leczenia konwencjonalnego, początkowo opartego jedynie na diecie, lub do leczenia intensywnego, opisanego wyżej. Pacjentów z wartościami glikemii na czczo poniżej 108 mg/dl (6 mmol/l) określono jako osoby, które uzyskały „satisfakcjonującą kontrolę glikemii jedynie za pomocą diety” („*diet satisfactory*”). Nie zastosowano wobec nich randomizacji; grupa ta stosowała leczenie dietetyczne do czasu 3-krotnego kolejnego wystąpienia FPG \geq 108 mg/dl (6 mmol/l) lub hiperglikemii objawowej, kiedy to rozpoczynano proces randomizacji opisany wyżej.

Chorych proszono o zgłaszanie się do ambulatorium prowadzącego badanie UKPDS co 3 miesiące. Podczas pierwszej wizyty, a następnie co 3 lata wykonywano dokładne badanie lekarskie i zdjęcia dna oka, przeprowadzano także wywiad w kierunku zaburzeń erekcji. Zdjęcia dna oka opisywano według zmodyfikowanej skali ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*), a wyniki kategoryzowano z zastosowaniem systemu gorsze oko/lepsze oko [8]. Nie u wszystkich chorych wykonano wyjściowo zdjęcia dna oka. Inne oceniane parametry, na przykład nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym, opisano w innym miejscu [4].

Metodologię oznaczeń biochemicznych przedstawiono w pracy opublikowanej wcześniej [9]. Wartości FPG oznaczano w każdym ośrodku z zachowaniem monitorowania centralnego w celu utrzymania porównywalności oznaczeń; stężenie kreatyniny także oznaczano lokalnie. Wszystkie inne parametry laboratoryjne oznaczano w laboratorium centralnym. Sposób oznaczeń w trakcie badania unowocześniono zgodnie z obowiązującymi metodami; dane przeliczano względem nowych metod po przeprowadzeniu odpowiednich porównań [10]. Stężenie HbA_{1c} oznaczano z zastosowaniem chromatografii cieczowej wysokiej jakości aparatem *Bio-Rad Diamat Automated Analyzer*. Zakres wartości referencyjnych wynosi w tej metodzie dla osób bez cukrzycy, w wie-

ku 25–65 lat 4,5–6,2%. Oznaczenia lipidów i lipoprotein w surowicy wykonywano standardowymi metodami laboratoryjnymi [9].

Określone wstępnie kliniczne kryteria badania [11] miały służyć ocenie występowania: wszystkich powikłań cukrzycy, zależnych od cukrzycy zgonów, śmiertelności ogólnej, zawału serca, udaru mózgu, chorób naczyń obwodowych i powikłań o charakterze mikroangiopatii. Za pośrednie kryteria badania przyjęto: progresję retinopatii cukrzycowej o 2 stopnie według skali ETDRS, rozwój neuropatii czuciowej (odczyt bioteżjometru > 25 V), rozwój mikroalbuminurii (> 50 mg/l) lub białkomoczu (> 300 mg/l) oznaczanych w próbkach moczu rannego oraz podwojenie stężenia kreatyniny.

Do obliczeń statystycznych użyto oprogramowania SAS (*Statistical Analysis System*) [12]. Dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe, średnia geometryczna (1-SD przedział), mediana (przedział międzykwartylowy) lub procenty. Chorych zakwalifikowano do grup według rosnącej wartości glikemii na czczo: niskiej, średniej i wysokiej FPG: < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) (zalecenia *World Health Organization* 1985 dotyczące kryterium rozpoznania cukrzycy typu 2 [13]), 140 do < 180 mg/dl (7,8 do < 10,0 mmol/l) i \geq 180 mg/dl (\geq 10,0 mmol/l). Wartość glikemii 180 mg/dl wybrano ze względu na równą jej wartość progu nerkowego wydalania glukozy i fakt, że jej wystąpienie prowadzi do pojawienia się objawów glikozurii, co umożliwia wykrycie choroby. Funkcję komórek β i wrażliwość na insulinę oznaczano przy użyciu modelu HOMA (*homeostatic model assessment*) [14]. Dla porównania danych ciągłych zastosowano testy t ANOVA, a dla rozkładów innych niż normalne test Wilcozona lub Kruskala-Wallisa. Dla zmiennych kategoryzowanych użyto testu χ^2 z testem Fishera (komórki zawierały < 5% danych). Aby zapobiec wystąpieniu błędów typu 1, przy przeprowadzaniu testów wielokrotnych zastosowano korektę Bonferroniego. Do porównania czasów przeżycia użyto analizy Kaplana-Meiera, przy czym do określenia względnego ryzyka dla zsumowanych kryteriów badania przyjęto 95% CI. Ryzyko względne dla pośrednich kryteriów badania obliczono na podstawie tablic częstotliwości — na przykład przybliżenia Mantela-Haenszela z 99% CI. Ryzyko bezwzględne obliczono jako liczbę wydarzeń na 1000 pacjentolat. Za poziom istotności przyjęto w obu wypadkach $p < 0,05$. Z analizy w każdym 3-letnim interwale wykluczono pacjentów, którzy zmarli w czasie badania, pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu, lub u których brakowało danych dotyczących danej wizyty.

Wyniki

Spośród 5102 pacjentów uczestniczących w badaniu UKPDS dane niezbędne do tych obliczeń uzyskano od 4559 osób. Z tej grupy u 2446 (53,7%) chorych występowały objawy cukrzycy, u 594 (13%) infekcja, a 96 (2,1%) powikłania cukrzycy. Pozostałe 1423 osoby (31,2%) nie miały objawów, a cukrzycę wykryto przypadkowo, na przykład na podstawie glikozurii stwierdzonej w badaniu okresowym. Odsetek osób rasy kaukaskiej w grupie bezobjawowej i objawowej był taki sam (84 vs. 84%), pochodzenia afroamerykańskiego — mniejszy w grupie bezobjawowej (5 vs. 7%), pochodzenia azjatyckiego — większy w grupie bezobjawowej (11 vs. 9%) (test χ^2 , $p = 0,0036$). Większość chorych bez objawów stanowili mężczyźni (62 vs. 55%, $p < 0,0001$), w tej grupie chorych wartości glikemii były istotnie niższe

niż w grupie chorych, u których występowały objawy (FPG 184 mg/dl [10,2 mmol/l] vs. 218 mg/dl [12,1 mmol/l]; HbA_{1c} 8,1 vs. 9,6%; $p < 0,0001$ dla obu testów) oraz cechowała się wyższą wyjściową masą ciała (83 vs. 81 kg, $p < 0,0001$). Nie obserwowano istotnych różnic między grupą chorych bez objawów a grupą chorych z objawami w zakresie częstości (38,2 vs. 36,3%) lub stopnia zaawansowania (ETDRS 35 < 35 i gorszy: 7,4 vs. 6,6%) retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowego wyniku badania bioteżmierzem (> 25 V: 4,5 vs. 5,2%), przebytego zawału serca (2,5 vs. 1,6%), przebytego incydentu niedokrwiennej ośrodkowego układu nerwowego (1,2 vs. 1,3%), chromania przestankowego (5,8 vs. 5,3%) lub mikroalbuminurii (16,2 vs. 17,4%). U chorych bez objawów cukrzycy rzadziej jednak występowała neuropatia objawowa (3,9 vs. 5,9%, $p = 0,0044$)

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa grup w zależności od glikemii na czczo

	Niska FPG (< 140 mg/dl)	Średnia FPG (140 do < 180 mg/dl)	Wysoka FPG (≥ 180 mg/dl)	P*
n	692	1091	3305	–
Wiek (lata)	52 \pm 9	52 \pm 9	53 \pm 9	0,011
Mężczyźni (%)	68	62	56	$< 0,00001$
Osoby palące tytoń (%)	35	31	30	0,029
Okoliczności rozpoznania cukrzycy (n = 4559)				$< 0,0001$
Bez objawów (%)	43	42	26	–
Objawy obecne (%)	42	44	59	–
Infekcja (%)	13	12	13	–
Powikłania (%)	2	2	2	–
Glikemia na czczo [mmol/l]**				
Wyjściowo — w momencie rozpoznania	7,0 (6,6–7,4)	8,9 (8,3–9,4)	13,5 (11,6–15,7)	NA
Po okresie <i>run-in</i>	6,2 (5,7–7,2)	7,4 (6,3–8,5)	9,4 (7,7–12,7)	NA
HbA _{1c} (%)**				
Wyjściowo	6,7 (5,7–7,6)	7,7 (6,9–8,9)	10,0 (8,8–11,4)	$< 0,00001$
Po okresie <i>run-in</i>	5,9 (5,4–6,6)	6,5 (5,7–7,2)	7,4 (6,4–8,8)	$< 0,00001$
Masa ciała (lb)				
Wyjściowo	179 \pm 36	181 \pm 36	177 \pm 37	$< 0,0001$
Po okresie <i>run-in</i>	170 \pm 35	172 \pm 35	169 \pm 35	0,015
Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	131 \pm 20	134 \pm 19	136 \pm 20	$< 0,0001$
Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	81 \pm 10	82 \pm 11	83 \pm 10	$< 0,0001$
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,4 \pm 1,1	5,4 \pm 1,1	5,7 \pm 1,2	$< 0,0001$
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,04 \pm 0,24	1,03 \pm 0,24	1,07 \pm 0,26	$< 0,0001$
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,6 \pm 1,1	3,5 \pm 1,0	3,8 \pm 1,1	$< 0,0001$
Triglicerydy [mmol/l]***	1,6 (0,9–2,6)	1,6 (1,0–2,7)	1,9 (1,1–3,2)	$< 0,0001$
Kreatyninemia [mg/dl]***	0,96 (0,79–1,16)	0,92 (0,75–1,12)	0,90 (0,74–1,11)	$< 0,00001$
Funkcja komórek β **	80 (60–105)	54 (40–72)	23 (14–34)	$< 0,00001$
Wrażliwość na insulinę**	52 (37–71)	47 (34–67)	49 (34–72)	0,013
Cukrzyca ciężarnych (n = 1800)	35 ze 186 (19%)	60 z 365 (16%)	113 z 1249 (9%)	$< 0,0001$

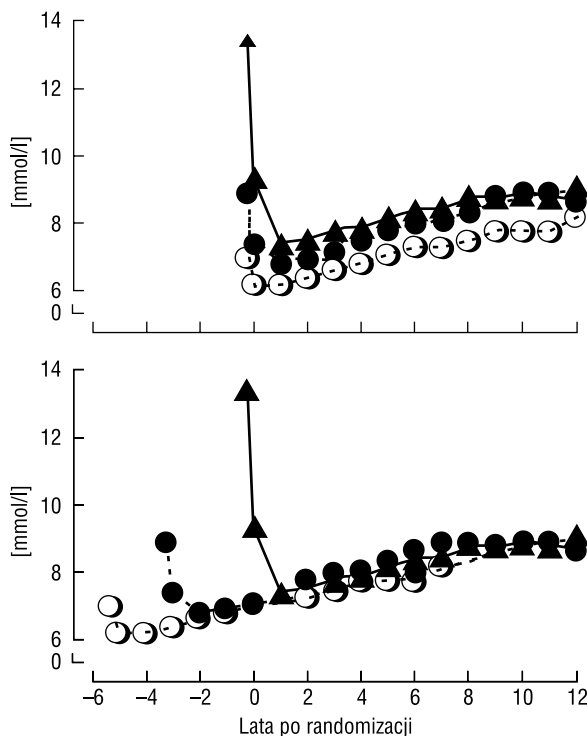
Dane są przedstawione jako średnie \pm SD; * Oznaczone testem t, testem Wilcozona dla zmiennych ciągłych lub testem χ^2 dla zmiennych kategoryzowanych; ** mediany (przedział międzykwartylowy); ***średnie geometryczne (przedział 1-SD), n = 5088

i zaburzenia erekcji (5,9 vs. 7,6%, $p = 0,0046$). Nie stwierdzono różnic między grupami w występowaniu żadnego z określonych kryteriów badania UKPDS.

Wśród 5088 uczestników badania UKPDS ze wstępnie oznaczonymi wartościami FPG (tab. 1) 65% miało wysokie stężenie glukozy na czczo (≥ 180 mg/dl), 21,4% średnie (140–180 mg/dl), a 13,6% niskie (< 140 mg/dl). Wartości median FPG w tych grupach wynosiły odpowiednio 243 mg/dl (13,5 mmol/l), 160 mg/dl (8,9 mmol/l) i 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Pacjenci z wyższymi wartościami FPG byli w bardziej zaawansowanym wieku ($p = 0,011$), natomiast w dwóch grupach o niższej glikemii przeważali mężczyźni ($p < 0,0001$), a u kobiet częściej stwierdzano w wywiadzie cukrzycę ciężarnych ($p < 0,0001$). W grupach o niższej FPG stwierdzono wyższy odsetek osób palących tytoń ($p = 0,029$). Nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia w frakcjach lipidowych pojawiały się częściej u pacjentów z kategorii wysokich glikemii na czczo ($p < 0,0001$ dla obu), natomiast stężenie kreatyniny było nieco wyższe ($p < 0,0001$) w obu grupach o niższej FPG. Ocena metodą HOMA wykazała istotnie lepiej zachowaną funkcję komórek β w grupie o niższej FPG w porównaniu z oboma pozostałymi grupami (80 vs. 54 vs. 23%; $p < 0,00001$). Mimo że wrażliwość na insulinę również wykazywała istotne różnice między poszczególnymi grupami, to jednak nie dały one podstawy do określenia jakiegokolwiek trendu (52 vs. 47 vs. 49%; $p < 0,013$).

W momencie włączenia do badania w grupie chorych z niskimi wartościami glikemii na czczo stwierdzono rzadsze występowanie retinopatii któregośkolwiek stopnia zaawansowania w porównaniu z grupami o średniej i wysokiej FPG (33,3 vs. 35,7 i 39,2%, $p < 0,0001$); rzadsze było także występowanie retinopatii ciężkiej (7,6 vs. 10,0 vs. 16,3%, $p < 0,0001$). W grupie z niską glikemią było również stosunkowo mniej pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badania bioteżjometrem (> 25 V: 9,7 vs. 10,0 vs. 12,2%, $p = 0,048$) oraz — wśród pacjentów płci męskiej — mniej przypadków zaburzeń erekcji (4,4 vs. 5,8 vs. 8,1%, $p = 0,047$).

Po okresie *run-in* mediany wartości hemoglobiny glikowanej pozostały na stosunkowo niższym poziomie w grupach z wyjściowo niższymi wartościami FPG; tu także u mniejszej liczby pacjentów stwierdzano pierwotną nieskuteczność leczenia dietą i konieczność włączenia do głównej randomizacji. W przebiegu badania w grupie z niską FPG mniej osób wymagało zmiany stopnia leczenia (z diety do leczenia farmakologicznego lub z monoterapii do leczenia skojarzonego lub stosowania insuliny w dawce $\geq 0,7$ j./kg (38 vs. 41 vs. 49%, $p < 0,0001$) w porów-



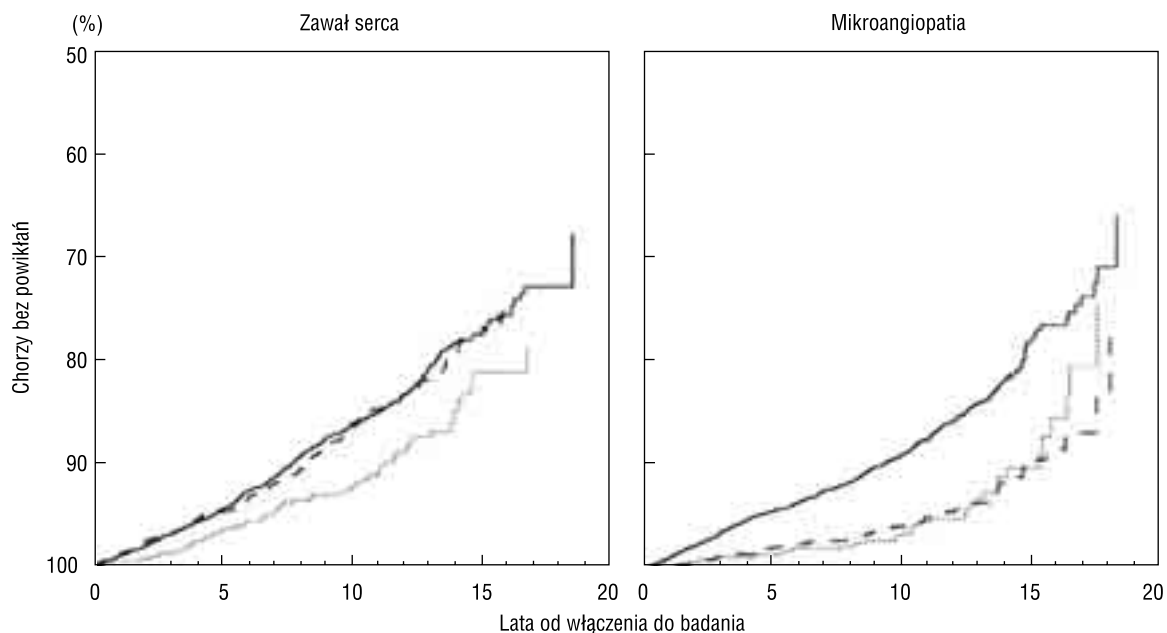
Rycina 1. Mediany FPG w 3-miesięcznym okresie stosowania diety — *run-in* oraz przez następne 12 lat trwania badania. Grupy porównywane cechowały się niską (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]) (○); średnią (140 do < 180 mg/dl [$7,8$ do $< 10,0$ mmol/l]) (●); lub wysoką (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) glikemią (▲). Wykres niższy obrazuje przesunięte o 3 i 5 lat krzywe grup z glikemią niską i średnią w celu uwidocznienia efektu nakładania się krzywych po randomizacji

naniu z grupami o wyższych glikemiach wyjściowych. Mimo że mediany FPG i hemoglobiny glikowanej w trakcie trwania badania pozostały na niższych poziomach w grupie o wyjściowej FPG poniżej 140 mg/dl w porównaniu z grupami ze średnią i wysoką FPG, to stopień wzrostu mediany FPG w czasie we wszystkich 3 grupach był identyczny (ryc. 1). Transformacja krzywych FPG po randomizacji, poprzez przesunięcie w lewo wykresów grupy niskiej i średniej FPG (w celu uzyskania nałożenia wszystkich 3 krzywych), sugeruje wcześniejsze o około 2 lub 5 lat rozpoznanie choroby u pacjentów z grupy średnich lub niskich wartości glikemii na czczo.

W tabeli 2 przedstawiono częstość zdarzeń klinicznych oraz względne i całkowite ryzyko ich wystąpienia u chorych z niskimi i średnimi wartościami FPG w porównaniu z chorymi z wysokimi wartościami FPG. U chorych z niskimi wartościami glikemii na czczo ryzyko wszystkich powikłań, z wyłączeniem udaru mózgu, było najniższe. U chorych ze średnimi wartościami FPG ryzyko powikłań, z wyłączeniem udaru mózgu i zawału serca, było istotnie niższe niż

Tabela 2. Procentowe występowanie predefiniowanych w UKPDS podstawowych kryteriów oceny u pacjentów zakwalifikowanych do grup o niskiej (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]), średniej (140 do < 180 mg/dl [7,8 do < 10,0 mmol/l]) lub wysokiej (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy

Wszytkie kryteria oceny związane z cukrzycą	Grupa FPG	n	Zdarzenia	Ryzyko całkowite	Wskaźnik ryzyka	95% CI	p	Na korzyść grupy	
								0,1	z niską FPG
Zgony związane z cukrzycą	Niska	692	196	29,3	0,63	0,54-0,73			
	Średnia	1091	327	31,7	0,68	0,60-0,77			
	Wysoka	3305	1310	45,4			< 0,00001		
Śmiertelność całkowita	Niska	692	47	6,3	0,53	0,39-0,72			
	Średnia	1091	107	9,2	0,79	0,64-0,98			
	Wysoka	3305	390	11,4			0,00006		
Zawał serca	Niska	692	99	13,3	0,68	0,55-0,84			
	Średnia	1091	179	15,5	0,80	0,68-0,94			
	Wysoka	3305	644	18,9			0,00019		
Udar mózgu	Niska	692	72	9,9	0,64	0,50-0,81			
	Średnia	1091	166	14,9	0,96	0,81-1,15			
	Wysoka	3305	504	15,3			0,0014		
Choroba naczyń obwodowych	Niska	692	31	4,2	0,77	0,53-1,13			
	Średnia	1091	46	4,0	0,74	0,54-1,02			
	Wysoka	3305	179	5,3			0,11		
Mikroangiopatia	Niska	692	1	0,5	0,30	0,11-0,82			
	Średnia	1091	6	0,5	0,29	0,13-0,67			
	Wysoka	3305	59	1,7			0,00067		
Wszystkie kryteria oceny związane z cukrzycą	Niska	692	38	5,2	0,39	0,28-0,55			
	Średnia	1091	58	5,1	0,39	0,30-0,52			
	Wysoka	3305	411	12,7			< 0,00001		



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące występowanie zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem oraz powikłań o charakterze mikroangiopatii u pacjentów zakwalifikowanych do grup o niskiej (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]) (—), średniej (140 do < 180 mg/dl [$7,8$ do $< 10,0$ mmol/l]) (- - -) lub wysokiej (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) (—) glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy

w ostatniej grupie. Na rycinie 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla zawału serca (zakończonego i niezakończonego zgonem) oraz dla powikłań o charakterze mikroangiopatii.

Dwustopniowa (wg skali ETDRS) progresja retinopatii cukrzycowej, stwierdzana w 3, 6, 9 i 12 roku obserwacji była istotnie rzadsza ($p < 0,0001$ dla wszystkich) w grupach o niskiej i średniej wyjściowej FPG w porównaniu z grupą o wysokiej FPG (tab. 3). Procentowa liczba pacjentów z nieprawidłowymi wynikami w badaniu biotejzometrycznym była niższa w grupie z niższymi i średnimi FPG w 3, 6, i 9 roku; zależności tej nie stwierdzano już w 12 roku obserwacji. Częstość mikroalbuminurii także była niższa w grupach o niższych wyjściowo glikemiach na czczo w momencie włączenia do badania oraz po 3 latach, ale później różnic tych nie obserwowano. W grupie z niską FPG nie było wystarczającej liczby pacjentów z proteinurią lub zdwojeniem wartości kreatyninemiai, dlatego nie przeprowadzono analiz tych zmiennych.

Wnioski

Pierwotnym celem badania UKPDS nie była ocena wpływu momentu rozpoznania cukrzycy na jej rokowanie i przebieg. Wiadomo jednak, że wartości glikemii w cukrzycy typu 2 progresywnie rosną [15], a to prowadzi do wniosku, że cukrzyca u osób z niższą glikemią w momencie rozpoznania może się znajdować we wcześniejszym stadium rozwoju. W ni-

niejszej pracy autorzy próbowali odpowiedzieć na pytanie, czy wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy typu 2 może przynieść korzyści zdrowotne. W tym celu dokonali analizy przebiegu choroby u uczestników badania UKPDS na podstawie oceny występowania poszczególnych kryteriów badania. Populację badaną skategoryzowano w zależności od wyjściowej glikemii na czczo, nie biorąc pod uwagę stosowanej metody leczenia. U osób z wyjściowo niższymi wartościami glikemii na czczo rzadziej stwierdzano powikłania cukrzycy w momencie rozpoznania, a w okresie obserwacji wystąpiło u nich mniej kryteriów badania niż w grupach pacjentów z wyższymi FPG, mimo podobnego narastania glikemii w czasie.

W porównaniu z osobami z wysokimi FPG (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) u pacjentów z niskimi glikemiami na czczo (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]) ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań cukrzycy, zgonów związanych z cukrzycą, zgonów z wszystkich przyczyn, zawału serca, choroby naczyń obwodowych i powikłań o charakterze mikroangiopatii było istotnie niższe. Podobnie, w grupie pacjentów o średniej FPG (140 do < 180 mg/dl [$7,8$ do $< 10,0$ mmol/l]) ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań cukrzycy, zgonów związanych z cukrzycą, zgonów z wszystkich przyczyn, choroby naczyń obwodowych i powikłań o charakterze mikroangiopatii było istotnie mniejsze niż w grupie o wysokiej FPG. W porównaniu z grupą o średnich glikemiach, w grupie o niskiej

Tabela 3. Występowanie progresji retinopatii, nieprawidłowych wyników w badaniu biotezjometr (> 25 V) oraz mikroalbuminurii w 0, 3, 6, 9 i 12 roku po randomizacji do badania UKPDS u pacjentów zakwalifikowanych do grup o niskiej (< 140 mg/dl [$< 7,8$ mmol/l]), średniej (140 do < 180 mg/dl [$7,8$ do < $10,0$ mmol/l]) lub wysokiej (≥ 180 mg/dl [$\geq 10,0$ mmol/l]) glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy

	Grupa FPG	Rok	n	Zdarzenia [n (%)]	Współczynnik ryzyka	99% CI	χ^2 p wartość
Progresja retinopatii	Niska	0-3	416	38 (9,1)	0,46	0,31-0,67	< 0,00001
	Średnia		665	80 (12,0)	0,60	0,45-0,80	
	Wysoka		1973	396 (20,1)			
	Niska	0-6	350	47 (13,4)	0,44	0,32-0,61	
	Średnia		554	100 (18,1)	0,59	0,47-0,75	
	Wysoka		1664	509 (30,6)			
	Niska	0-9	268	49 (18,3)	0,45	0,33-0,60	
	Średnia		428	112 (26,2)	0,64	0,52-0,79	
	Wysoka		1261	517 (41,0)			
Niska	0-12	124	38 (30,7)	0,64	0,46-0,88		
Średnia		161	59 (36,7)	0,76	0,58-0,99		
Wysoka		556	268 (48,2)				
Biotezjometr > 25 V	Niska	0	683	66 (9,6)	0,79	0,58-1,09	0,048
	Średnia		1086	109 (10,0)	0,82	0,63-1,07	
	Wysoka		3281	400 (12,2)			
	Niska	3	620	74 (11,9)	0,69	0,52-0,93	0,00011
	Średnia		980	139 (14,2)	0,82	0,66-1,04	
	Wysoka		2919	504 (17,3)			
	Niska	6	558	87 (15,6)	0,76	0,58-0,99	0,00091
	Średnia		859	149 (17,4)	0,85	0,68-1,05	
	Wysoka		2611	535 (20,5)			
	Niska	9	406	87 (21,4)	0,82	0,63-1,06	0,000016
	Średnia		666	124 (18,6)	0,71	0,56-0,89	
	Wysoka		1876	493 (26,3)			
Niska	12	206	54 (26,2)	0,83	0,60-1,14	0,24	
Średnia		334	96 (28,7)	0,90	0,70-1,17		
Wysoka		895	284 (31,7)				
Mikroalbuminuria	Niska	0	585	62 (10,6)	0,54	0,39-0,73	< 0,00001
	Średnia		929	120 (12,9)	0,65	0,51-0,83	
	Wysoka		2806	555 (19,7)			
	Niska	3	645	68 (10,5)	0,74	0,54-1,00	0,00024
	Średnia		1018	111 (10,9)	0,76	0,59-0,98	
	Wysoka		3057	438 (14,3)			
	Niska	6	593	88 (14,8)	0,83	0,63-1,09	0,17
	Średnia		908	150 (16,5)	0,92	0,74-1,15	
	Wysoka		2777	497 (17,9)			
	Niska	9	484	82 (16,9)	0,79	0,60-1,04	0,072
	Średnia		760	152 (20,0)	0,93	0,75-1,15	
	Wysoka		2212	476 (21,5)			
Niska	12	270	52 (19,3)	0,72	0,52-1,01	0,039	
Średnia		417	102 (24,5)	0,92	0,71-1,18		
Wysoka		1206	321 (26,6)				

FPG było istotnie niższe ryzyko zgonów zależnych od cukrzycy i zawału serca. Ze względu na niewielką liczbę przypadków więcej uwagi wymaga interpretacja wyników odnoszących się do występowania choroby naczyń obwodowych. Stopień wzrostu glikemii na czczo po włączeniu leczenia w przebiegu badania UKPDS był właściwie identyczny we wszystkich trzech grupach, chociaż w miarę upływu czasu widoczne było zachowanie różnic wartości bezwzględnych.

Jeżeli przyjąć, że u pacjentów z niskimi wartościami glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy chorobę wykryto we wczesnym etapie jej rozwoju, to przesunięcie krzywych średnich porandemizacyjnych wartości FPG tak, aby się nakładały, prowadzi do wniosku, że u pacjentów z grup o niskich i średnich wartościach FPG cukrzycę rozpoznano o 2–5 lat wcześniej niż u pacjentów z grupy o wysokich wartościach FPG. Szacunki te są zbieżne z ocenami badania *Belfast Diet Study*, w którym obserwowano wzrost glikemii na czczo o 16 mg/dl (0,9 mmol/l) w ciągu roku u chorych na cukrzycę typu 2 po rozpoczęciu stosowania diety lub terapii lekami doustnymi [16]. Z przedstawionych danych wynika, że procedury mające na celu rozpoznanie cukrzycy na jej wczesnym etapie mogą być bardzo korzystne — umożliwiają bowiem rozpoczęcie interwencji terapeutycznej przed rozwinięciem się przewlekłych powikłań, zapobiegając ich pojawieniu się lub progresji.

U pacjentów z niskimi wartościami glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy chorobę wykryto we wczesnym etapie jej rozwoju — alternatywnie można jednak przyjąć, że u tych osób występuje inna, łagodniejsza forma cukrzycy, rzadziej prowadząca do powikłań. Hipotezę tę popiera fakt braku różnicy w wieku pacjentów w chwili rozpoznania choroby między grupami o wyjściowo niskim, średnim i wysokim FPG. Jednocześnie profil modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy (wyłączywszy palenie tytoniu) był korzystniejszy w grupie pacjentów z niską FPG; u kobiet w tej grupie częściej stwierdzano w wywiadzie cukrzycę ciężarnych. Jednakże we wszystkich trzech grupach przebieg wzrostu glikemii na czczo w ciągu wielu lat obserwacji był taki sam, co wskazuje, że naturalna historia cukrzycy jest u wszystkich pacjentów podobna. Niższe ryzyko wystąpienia klinicznych kryteriów badania, obserwowanych w grupie o niskiej wyjściowej glikemii na czczo, mogłoby się wiązać z krótszym trwaniem choroby. Gdyby tak było, autorzy spodziewaliby się podobnego występowania kryteriów badania we wszystkich trzech grupach, przy założeniu, że byłyby one obserwowane przez porównywalny czas trwania choroby.

Analiza programu masowych badań przesiewowych, opartych na oznaczaniu glikozurii, który przeprowadzono w latach 60. i 70. w ówczesnej Niemieckiej Republice Demokratycznej, wskazuje na to, że u osób, u których doszło do przypadkowego wykrycia cukrzycy, jej przebieg jest korzystniejszy niż u pacjentów zdiagnozowanych z powodu wystąpienia wyraźnych objawów choroby [17]. Nie przeprowadzono jednak dotychczas randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które porównałyby występowanie powikłań cukrzycy w populacji zależnie od przeprowadzania lub nieprzeprowadzenia badań przesiewowych. Wydaje się także, że do takich badań w ogóle nie dojdzie — ze względów zarówno logistycznych, jak i etycznych [18]. Brak takich bezpośrednich dowodów oznacza, że odpowiedzi na pytanie o potencjalną korzyść z wczesnego wykrycia cukrzycy należy szukać w wynikach badań zaplanowanych do oceny innych zagadnień. Przedstawione w niniejszej pracy dane z badania UKPDS potwierdzają założenie, że niskie wartości glikemii na czczo w momencie rozpoznania cukrzycy wiążą się z niższą śmiertelnością i mniejszą częstością powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Dalsze analizy sugerują, że niższe wartości FPG mogą wskazywać na wykrycie choroby w jej wcześniejszym stadium. Identyfikacja chorych na cukrzycę przed rozwinięciem jej przewlekłych powikłań daje szansę skuteczniejszego leczenia oraz możliwość rozpoznania współistniejącego nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Większa niż spodziewana redukcja ryzyka powikłań mikroangiopatycznych także wskazuje na to, że wcześniejsze leczenie hiperglikemii może się wiązać ze zwiększeniem korzyści zdrowotnych. Brak wpływu na występowanie zawału serca w grupie o średnich wartościach glikemii na czczo wskazuje, że w celu prewencji powikłań zarówno mikro-, jak i makroangiopatycznych konieczne jest włączanie leczenia przy jeszcze niższych poziomach FPG. Zwiększenie ryzyka makroangiopatii, nawet przy niższych poziomach FPG, może częściowo wynikać z występowania hiperglikemii poposiłkowych [19].

Obecność lub nieobecność powikłań cukrzycy w momencie rozpoznania choroby nie ma istotnego związku z jej dalszym przebiegiem. Różnice obserwowane pomiędzy grupami chorych bez objawów i z objawami cukrzycy w odniesieniu do płci, pochodzenia etnicznego, glikemii i masy ciała mogą wskazywać na odmienności rozwoju choroby, ale mogą również wynikać z przypadkowego doboru podmiotów badania. Na przykład istnieje większe prawdopodobieństwo, że mężczyźni częściej niż kobiety wezmą udział w badaniach kontrolnych z powodów ubez-

pieczeniowych czy pracowniczych; dlatego u większego odsetka mężczyzn diagnozuje się cukrzycę, zanim pojawią się jej objawy kliniczne. Względy kulturowe także mogą mieć pewne znaczenie: na przykład pacjenci z neuropatią lub zaburzeniami erekcji w momencie rozpoznania cukrzycy mają nieco niższe niż grupa bez objawów poziomy FPG (są to objawy skłaniające do wizyty u lekarza i szukania przyczyny). Aktywne poszukiwanie chorych z nierozpoznaną cukrzycą o niższych wartościach glikemii na czczo (w zakresie pozostającym w zależności z lepszym przebiegiem choroby) nie jest łatwe — są to najczęściej osoby bez ewidentnych objawów.

Analizy autorów wykazują, że około 65% pacjentów w momencie rozpoznania cukrzycy ma już wysokie wartości glikemii na czczo (> 180 mg/dl [$10,0$ mmol/l]), a wykrycie chorych bez objawów z niezdiagnozowaną chorobą jest istotnym i potencjalnie kosztownym przedsięwzięciem. Pytanie o uzasadnienie programów przesiewowych wynika z faktu ciągle jeszcze niedoskonałej opieki medycznej nad chorymi na cukrzycę [18, 20]. Mimo ogólnego uznania potrzeby badań i opieki nad chorymi na cukrzycę niezbędne jest ostateczne wykazanie poprawy rokowania wcześniej wykrytej cukrzycy. Pomogłoby to wielu organizacjom pracującym na rzecz chorych na cukrzycę, które są obecnie zaangażowane w programy przesiewowe cukrzycy.

Dodatek

Ośrodki biorące udział w badaniu:

Radcliffe Infirmary, Oxford; Royal Infirmary, Aberdeen; General Hospital, Birmingham; St. George's Hospital, London; Hammersmith Hospital, London; City Hospital, Belfast; North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent; Royal Victoria Hospital, Belfast; St. Helier Hospital, Carshalton; Whittington Hospital, London; Norfolk and Norwich Hospital, Norwich; Lister Hospital, Stevenage; Ipswich Hospital, Ipswich; Ninewells Hospital, Dundee; Northampton General Hospital, Northampton; Torbay Hospital, Torbay; Peterborough General Hospital, Peterborough; Scarborough Hospital, Scarborough; Derbyshire Royal Infirmary, Derby; Manchester Royal Infirmary, Manchester; Hope Hospital, Salford; Leicester General Hospital, Leicester; Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter.

Podziękowania

Większość środków finansowych potrzebnych do realizacji programu została przekazanych przez U.K. Medical Research Council; British Diabetic As-

sociation; U.K. Department of Health; National Eye Institute; National Institute of Digestive, Diabetes and Kidney Disease, National Institutes of Health; British Heart Foundation; Novo-Nordisk; Bayer; Bristol Meyers Squibb; Hoechst; Lilly; Lipha; Farmitalia Carlo Erba.

Badanie powstało dzięki współpracy pacjentów oraz personelu medycznego wielu jednostek publicznej i prywatnej służby zdrowia.

Pozostałych sponsorów badania, komitety nadzorujące i uczestniczących badaczy wymieniono w wcześniejszej publikacji [11].

PIŚMIENNICTWO

- Gu K., Cowie C.C., Harris M.I.: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138–1145.
- UKPDS 23: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes. *BMJ* 1998; 316: 823–828.
- Harris M.I.: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642–652.
- UKPDS 6: Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetologia* 1990; 13: 1–11.
- Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W.: Onset of NIDDM occurs at least 4–7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815–819.
- UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 297–303.
- UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877–890.
- UKPDS Group: Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). *Diabetologia* 1999; 42: 1107–1112.
- UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet. Med.* 1994; 11: 534–544.
- Cull C.A., Manley S.E., Stratton I.M. i wsp.: Approach to maintaining comparability of biochemical data during long-term clinical trials. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1913–1918.
- UKPDS 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.
- SAS Institute: *Statistical Analysis System*. Cary, NC, SAS Institute, 1990.
- World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., nr 727).
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
- UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
- Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M., McCance D.R., Haddon D.R.: Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet. Med.* 1998; 15: 290–296.

17. Schneider H., Ehrlich M., Lischinski M., Schneider F.: Bewirkte das flächendeckende Glukosurie-Screening der 60er und 70er Jahre im Osten Deutschlands tatsächlich den erhofften Prognosevorteil für die frühzeitig entdeckten Diabetiker? *Diabetes und Stoffwechsel* 1996; 5: 33–38.
18. Engalgau M.M., Narayan K.M.V., Herman W.H.: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1563–1580.
19. The Decode Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
20. Wareham N.J., Griffin S.J.: Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ* 2001; 322: 986–988.