



Zhodnotenie vplyvu skoršej inzulinizácie na rozvoj chronických komplikácií u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Adriana **Ilavská**, PhD., MBA, MPH^a
MUDr. Juraj **Keszegh**^b
Ing. Jan **Žigmond**^c

^a Medispektrum, s.r.o., Bratislava; ^b Kantar Health Slovakia o.z., Bratislava; ^c Kantar Health s.r.o., Praha

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronický metabolický syndróm spojený s poruchou metabolizmu glukózy. Tento zahŕňa absolútnu alebo relatívnu inzulínovú rezistenciu, poruchu sekrécie inzulínu, prípadne obe poruchy. Hlavným znakom je hyperglykémia. Porušené metabolické procesy, postihujúce nielen cukry, ale i tuky a bielkoviny vedú postupne k vývoju chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií.^{1,2}

Pri rozvoji diabetes mellitus 2. typu (T2DM) zohráva kľúčovú úlohu progresívne znižovanie počtu a funkcie β -buniek pankreasu. K ich poškodeniu, okrem genetickej predispozície, prispieva i viacero ďalších faktorov priamo či nepriamo spojených s nadmerným príjmom potravy a obezitou.³⁻⁶ Z tohto dôvodu je nevyhnutné **od začiatku pristupovať k liečbe individuálne a myslieť na zlepšenie funkcie β -buniek, či aspoň na jej zachovanie.** Okrem odporúčania diéty a zvýšenia pohybovej aktivity sa liečba, v prevažnej väčšine prípadov, začína podávaním perorálnej antidiabetickej liečby. Táto sa postupom času stáva nedostačujúcou a u pacientov sa zvažuje prídanie inzulínu do liečby. **To sa obvykle, z rôznych dôvodov, oddaluje a podávanie inzulínu sa často začína v štádiu, kedy sú pacienti dlhodobo nedostatočne metabolicky kompenzovaní, prípadne sú už prítomné chronické komplikácie ochorenia.** Doposiaľ nezodpovedanou však ostáva otázka momentu, kedy je u pacientov s T2DM najvhodnejšie pridať do liečby inzulín. Publikované práce viacerých autorov preukázali, že okrem kontroly glykémie, včasná intenzívna liečba inzulínom prináša so sebou viacero výhod, ktoré môžu prispieť k zachovaniu funkcie β -buniek a zlepšeniu stavu ciev.⁷⁻¹² K nim možno pripočítať i štúdiu „United Kingdom Prospective Diabetes Study“, ktorej výsledky preukázali pozitívny prínos intenzívnej kontroly glykémie u novo diagnostikovaných pacientov s T2DM. Táto bola spojená s 21% znížením výskytu retinopatie, 33% znížením výskytu mikroalbuminúrie ako i 21% znížením relatívneho rizika nefatálneho infarktu myokardu.^{13,14}

Štandardy zdravotnej starostlivosti o pacientov s T2DM sa každoročne aktualizujú, pričom posledný bol v roku 2018 podrobne opísaný v aktualizovanom Algoritme liečby diabetes mellitus 2. typu. Tento stanovuje liečebné ciele glykovaného

hemoglobínu (HbA1c) a prináša liečebné postupy ohľadom manažmentu hyperglykémie u pacientov s T2DM, s dôrazom na personalizovaný prístup, aktívne zapojenie pacienta do liečebného procesu a význam kontinuálneho vzdelávania.¹⁵⁻¹⁸

I napriek pravidelným aktualizáciám liečebných postupov a vysokému počtu pacientov s T2DM na Slovensku stále pociťujeme nedostatok informácií z bežnej klinickej praxe, predovšetkým týkajúcich sa úrovne metabolickej kompenzácie pacientov a vplyvu skoršieho začatia podávania inzulínu na oddialenie rozvoja chronických komplikácií. Z tohto dôvodu sme vykonali prieskum, ktorého cieľom bolo získať vyššie spomínaných dát.

Prieskum

Hlavným cieľom prieskumu bolo porovnanie výskytu jednotlivých typov komplikácií diabetes mellitus 2. typu u „včasne“ inzulinizovaných pacientov oproti pacientom s „neskorším“ začiatkom inzulinoterapie. Medzi ďalšie ciele patrilo aj porovnanie zmien HbA1c či telesnej hmotnosti pacientov. Prieskum bol pred svojím začiatkom schválený etickou komisiou a prebiehal v období medzi novembrom 2017 – májom 2018. Celkovo sa ho zúčastnilo 30 diabetologických ambulancií z celej Slovenskej republiky. Po predchádzajúcom súhlase oslovených dospelých pacientov, boli z ich zdravotnej dokumentácie zozbierané vybrané pseudonymizované údaje (*pozn. označené len kódom účastníka bez možnosti jeho identifikácie*) zahŕňajúce obdobie od stanovenia diagnózy T2DM po aktuálnu návštevu.

Výsledky

Úvodná časť prieskumu, zameraná na používanie inzulínu u všetkých T2DM pacientov sledovaných na zúčastnených ambulanciách, preukázala že chronické komplikácie cukrovky sú v priemere prítomné u 53,0% pacientov, ale len 33,7% pacientov je liečených inzulínom. Priemerná doba medzi stanovením diagnózy a predpísaním inzulínu kolíše v rozmedzí 16 až 186 mesiacov (v priemere 98,5 mesiacov). Základnej časti prieskumu sa zúčastnilo 167 T2DM pacientov, z ktorých 65 spĺňalo podmienky pre zaradenie do skupiny „včasne inzulinizovaných“ a zvyšných 102 bolo označených ako „neskôr inzulinizovaní“. V čase stanovenia diagnózy diabetes mellitus 2. typu, neboli medzi oboma skupinami pacientov zistené štatisticky významné rozdiely a farmakologická liečba bola indikovaná u 56,9% „včasne“ a 60,8% „neskôr inzulinizovaných“ pacientov. V drvivej väčšine prípadov sa jednalo o perorálne antidiabetiká.

Priemerný čas medzi stanovením diagnózy a indikáciou inzulínu bol u „včasne inzulinizovaných“ 3,4 rokov a 9,6 rokov

u „neskôr inzulinizovaných“. U oboch skupín bol inzulín (trochu prekvapujúco) zhodne indikovaný v priemere pri hladine HbA1c 9,36%.

Priemerné trvanie sledovania pacientov liečených inzulínom bolo 14,6 rokov u „včasne“ a 13,4 rokov u „neskôr inzulinizovaných“. **V porovnaní s hodnotami v čase stanovenia diagnózy a indikácie inzulínu bol na aktuálnej návšteve zaznamenaný len mierny, štatisticky nevýznamný vzostup priemerných hodnôt BMI u oboch skupín** (Graf 1). Priemerné hodnoty HbA1c poklesli na 7,58% u „včasne“ a 7,91% u „neskôr inzulinizovaných“ pacientov, pričom rozdiel oproti ich hodnotám pri indikácii inzulínu bol štatisticky významný. Pre účely vyhodnotenia dosiahnutia cieľových hladín HbA1c boli pacienti rozdelení aj do skupín podľa kritérií uvedených v liečebnom algoritme. **Ich dosiahnutie sa potvrdilo len u 14,4% pacientov a u ďalších 11,4% bola reportovaná hodnota nižšia ako cieľová** (Tabuľka 1).

Z dôvodu objektívnosti bol výskyt chronických diabetických komplikácií hodnotený po 10 rokoch od stanovenia diagnózy a počet pacientov v skupine „včasne inzulinizovaných“ normovaný na 102. Pri porovnaní výskytov komplikácií medzi oboma skupinami sa **u pacientov so „včasnou inzulinizáciou“, po 10 rokoch od stanovenia diagnózy, potvrdil štatisticky významne nižší výskyt diabetickej retinopatie ako i diabetickej nefropatie** (Graf 2).

V prípade sprievodných ochorení boli v oboch skupinách v priebehu celého sledovania najčastejšie uvádzané arteriálna hypertenzia a hyperlipidémia. Ich výskyt v priebehu času stúpal, avšak pri porovnaní oboch skupín sa významnejšie rozdiely nezistili.

Záver

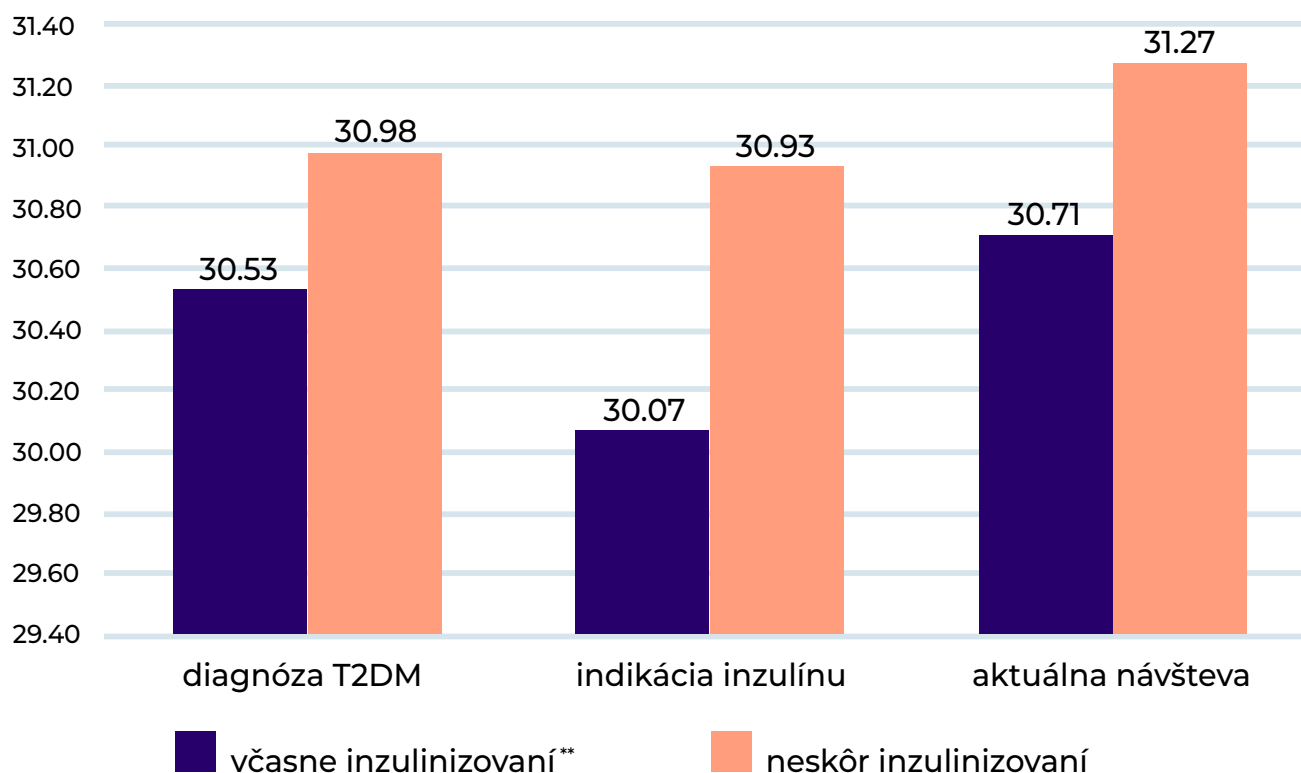
V posledných rokoch zaznamenávame posun v prístupe k liečbe T2DM smerom ku skoršej preskripcii inzulínu. Tento pozitívny trend sa potvrdil aj v našom prieskume. Aktuálne deklarovanú priemernú hodnotu HbA1c 8,22%, pri ktorej lekári indikujú inzulín však stále nemožno považovať za ideálnu a takisto ani zistenie, že u skoro 20% sledovaných pacientov s chronickými diabetickými komplikáciami nie je podávaný inzulín. V tomto prípade nespornú úlohu zohráva obava pacientov z podávania inzulínu a snaha oddialiť jeho podávanie. Toto sa potvrdilo aj pri vyhodnotení „doby presvedčania“, t. j. času medzi prvotným zvážením indikácie inzulínu a jeho reálnym predpísaním, ktorá sa pohybovala medzi 3–24 mesiacmi (v priemere 9,3 mesiaca). Jedným z najvýznamnejších faktorov, ktoré ovplyvňujú rozhodovanie o indikácii liečby inzulínom je obava z nárastu telesnej hmotnosti. Z výsledkov prieskumu jasne vyplýva, že ani po jeho viac ako 10 ročnom podávaní u zúčastnených pacientov nedošlo k štatisticky významnému zvýšeniu BMI (Graf 1). Takisto sa potvrdil jeho pozitívny vplyv na oddialenie vzniku chronických komplikácií v prípade, ak jeho podávanie bolo začaté v skorších štádiách ochorenia.

Dôležitým zistením je, že u väčšiny pacientov, i napriek dlhodobému podávaniu inzulínu, stále nie je dosiahnutá adekvátna kontrola glykémie. K jej docieleniu je nevyhnutná úzka spolupráca medzi lekárom a pacientom, ktorej súčasťou musí byť priebežná edukácia pacienta sprevádzaná následným dôsledným dodržiavaním odporúčaní týkajúcich sa liečby, diéty a pohybovej aktivity.

Konflikt záujmov

Prieskum i príprava článku boli finančne podporené spoločnosťou sanofi-aventis Pharma Slovakia, s.r.o.

Graf 1 – Zmeny BMI v priebehu sledovania [kg/m²].

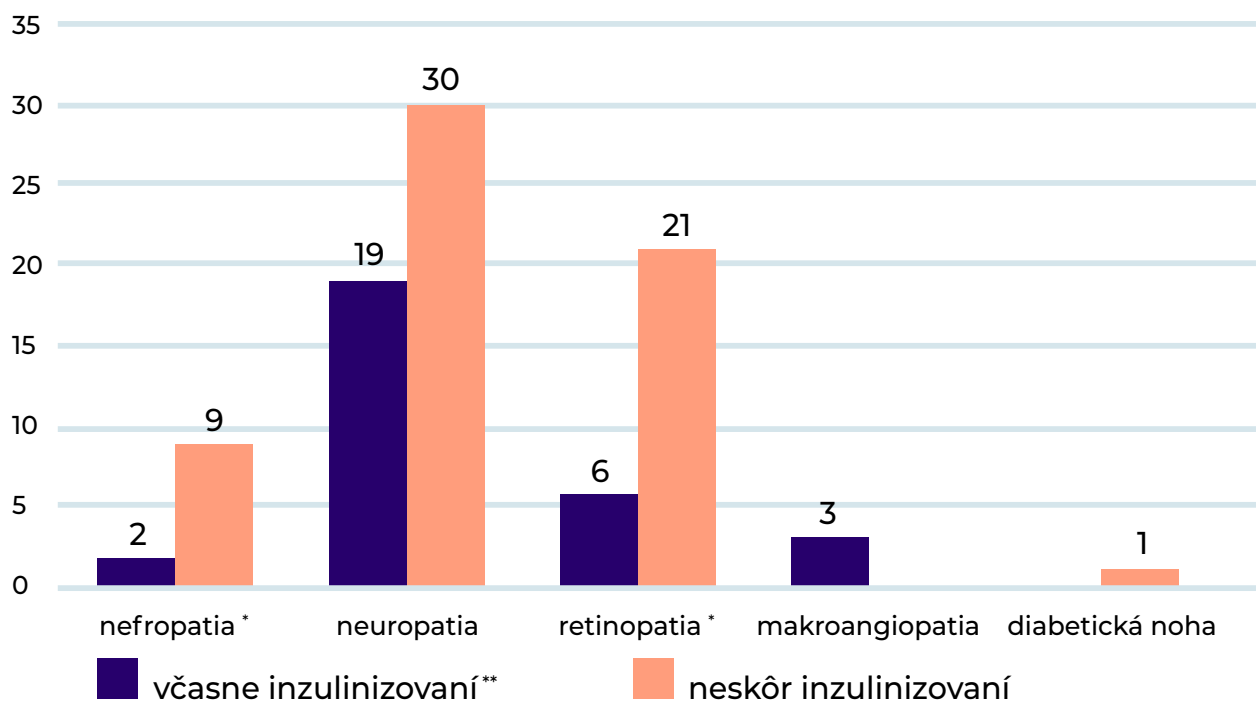


Tabuľka 1 – Dosažnutie liečebných cieľov HbA1c podľa liečebného algoritmu (na aktuálnej návšteve).¹²

Vek	do 40 rokov		40 - 70 rokov		nad 70 rokov	
Komplikácie (mikro alebo makrovaskulárne) alebo dĺžka trvania DM>10 rokov	nie	áno	nie	áno	nie	áno
Cielová hodnota HbA1c (% DCCT)	< 6%	< 6,5%	< 6,5%	6,5 - 7%	< 7%	7 - 8%
Počet pacientov v skupine	6	2	52	82	5	16
Počet pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c	0	0	8	12*	1	3**
% pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c	0	0	15,38	14,63	20,00	18,75

* u ďalších 16 pacientov bolo HbA1c < 6,5% (DCCT) ** u ďalších 3 pacientov bolo HbA1c < 7,0% (DCCT)

Graf 2 – Výskyt chronických komplikácií 10 rokov od stanovenia diagnózy T2DM.



* štatisticky významný rozdiel

** počet „včasne inzulinizovaných“ pacientov normovaný na 102

Použitá literatúra

- Mokáň, M. - Martinka, E. - Galajda, P (2008) Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M, 2008, 1003 s. ISBN: 978-80-969713-9-8
- DeFronzo, RA. - Ferrannini, E. - Zimmet, P - Alberti KGMM. (2015) International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition. John Wiley & Sons, Ltd, First published: 6 March 2015, Print ISBN: 9780470658611, Online ISBN:9781118387658, DOI:10.1002/9781118387658
- Kahn, SE. - Cooper, ME. - Del Prato, S. (2014) Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. Lancet. 2014 Mar 22; 383(9922): 1068–1083. Published online 2013 Dec 3. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6
- Tangvarasittichai, S. (2015) Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3): 456 - 480, Published online 2012 Apr 15. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.456
- Owens, DR. (2013) Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2013 Sep; 15(9): 776–785. Published online 2013 Jun 20, DOI:10.1089/dia.2013.0081. Published online
- Halban, PA. et al. (2014) β-Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment Diabetes Care. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6):1983-92. Published online 2014 Apr 8. DOI: 10.1210/jc.2014-1425
- Holman, RR. - Paul, SK. - Bethel, MA. - Matthews DR. - Neil, HAW. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9; 359(15):1577-89. Published online 2008 Sep 10, DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
- Group, AC. et al. (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. Published online 2008 Jun 6, DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- Gerstein, HC. et al. (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. Published online: 2008 Jun 6, DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
- Duckworth, W. et al. (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8; 360(2): 129–139. Published online: 2008 Dec 17, DOI:10.1056/NEJMoa0808431.
- DelParigi, A. (2008) Insulin may have a role to play in protecting beta cells from deterioration in diabetes. Diabetologia. 2008 Jul; 51(7): 1340. Published online 2008 Apr 26, DOI: 10.1007/s00125-008-1010-3
- Uličiansky, V. - Schroner, Z. - Galajda, P et al. (2011) Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. Diabetes a obezita 2011; 11(22): 9–32.
- UK Prospective Diabetes Study Group. (1998) 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 Sep 12; 352(9131): 837–853. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- UK Prospective Diabetes Study Group. (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998 Sep 12; 352(9131): 854–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- Davies, MJ. et al. (2018) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. Sep 2018, DOI: 10.2337/dci18-0033
- Inzuchi, SE. et al. (2012) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun; 35(6): 1364-1379. Published online: 2012 Apr 19, DOI: 10.2337/dc12-0413
- Inzuchi, SE. et al. (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan; 38(1): 140–149, DOI: 10.2337/dc14-2441
- American Diabetes Association.(2018) 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018 Jan; 41(Supplement 1): S73-S85. DOI: 10.2337/dc18-S008