

A csökkent glükóztolerancia cardiovascularis következményei

Áttekintés a STOP-NIDDM vizsgálat tükrében

Bosnyák Zsolt, Kerényi Zsuzsa

Ismert, hogy a cukorbetegség körében a cardiovascularis megbetegedések vezető haláloknak számítanak, és az összes halálozás 40-50%-áért felelősek (1). A közelmúltban az éhomi hyperglykaemia mellett külön hangsúlyt kapott a postprandialis hyperglykaemia jelentősége, mivel cukorbetegség és nem cukorbetegség esetén egyaránt a cardiovascularis megbetegedés egyik rizikófaktora (2). A tudomány mai álláspontja szerint a macrovascularis megbetegedés már a diabetes mellitus kialakulása előtt megkezdődik (3). A csökkent glükóztoleranciában (impaired glucose tolerance, IGT) szenvedő betegek cardiovascularis megbetegedésének növekvő kockázatát számos vizsgálat (még a klasszikus rizikófaktorokra történő korrigálást követően is) bizonyította (4, 5). Az utóbbi évek nagy nemzetközi vizsgálatai egyértelműen rámutattak, hogy a csökkent glükóztolerancia progressziója manifeszt diabéteszé meggátolható: életmód-változtatással, adekvát diétával, testmozgással, valamint bizonyos gyógyszerek alkalmazásával a folyamat visszafordítható (6, 7). Kevés tanulmány foglalkozott azonban azzal a kérdéssel, hogy hogyan, illetve mennyiben mérsékelhető a csökkent glükóztoleranciából adódó, már meglévő cardiovascularis kockázat az érintett populációban.

Egy közelmúltbeli, az arteria carotis intima-media vastagságának ultrahangos mérését feldolgozó vizsgálat bizonyította, hogy a terhelést követő plazmaglükóz-koncentráció az atherosclerosis hatásos előjele (8). Hanefeld és munkacsoportja a RIAD (Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes) vizsgálatban azt találta, hogy emelkedett éhomi vércukor esetén csak akkor mutatható ki a carotison intima-media megvastagodás, ha a kétórás postprandialis vércukorérték 7,8–11 mmol/l között van, normális kétórás érték esetén nem (9, 10). Más tanulmány szerint az intima-media megvastagodás független meghatározója a glükózterhelés kétórás értéke volt (11). Kim és munkatársai koronarográfián átesett személyeknél végeztek orális cukorterhelést (OGTT); eredményeik azt mutatták, hogy az OGTT kétórás értéke a coronariabetegségek független rizikófaktora (12). A DECODE vizsgá-

latban 13 prospektív, európai kohorszvizsgálat adatait összegezve azt találták, hogy a hyperglykaemiával társuló halálozások kockázata a cukorterhelés kétórás értékének függvénye volt, az éhomi vércukor önmagában nem volt alkalmas a rizikóesetek azonosítására (13). A legnagyobb többlethalálozás az izolált IGT-csoportban volt megfigyelhető. Az előbbieket alapján jól látható tehát, hogy a postprandialis, illetve a terhelés utáni (postload) vércukorszintnek központi szerepe van a szív- és érrendszeri rizikó szempontjából.

Amennyiben a csökkent glükóztoleranciát rizikófaktoroknak tekintjük a későbbi, szív- és érrendszeri szövődmények szempontjából még jelentősebb, 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában, akkor mint ilyen, felmerül, hogy visszafordítható-e az IGT állapota. Az utóbbi években két nagy tanulmány számolt be csökkent glükóztoleranciájú betegek esetében arról, hogy az életmód, az étrend megváltoztatása, a fizikai aktivitás jelentős növelése lassítja vagy megakadályozza az IGT progresszióját diabéteszé (6, 7). Ismerve a cukorbetegség szinte „járványos” terjedését, az újabb adatok felkeltették a reményt, hogy a betegség még az IGT stádiumában megállítható lehet, és szűrési stratégiák kidolgozására serkentettek. Figyelemre méltó a DPP (Diabetes Prevention Program) vizsgálatnak az az eredménye, hogy a cukorbetegség manifesztálódása már önmagában a jelentős életmód-változtatással elkerülhető, és ez nagyobb arányú prevenciót eredményez, mint a csak gyógyszeres (metformin) kezelés. Így a csökkent glükóztolerancia jelentősége egészségpolitikai, gazdasági szempontból is óriási.

Mérsékelhető-e a szív- és érrendszeri kockázat csökkent glükóztoleranciában?

Az előző vizsgálatok tehát felkeltették a reményt arra, hogy a cukorbetegség kialakulása elkerülhető, illetve lassítható, de azt nem bizonyították, hogy a szív- és érrendszeri rizikó – csökkent glükóztoleranciával

dr. Bosnyák Zsolt (levelező szerző/correspondent), dr. Kerényi Zsuzsa: Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: bosnyak1@yahoo.com

együttjáró – növekedése is visszafordítható ily módon, azaz hogy a cardiovascularis betegség kialakulása is lassítható vagy megakadályozható, és ezáltal a cardiovascularis mortalitás mérsékelhető.

A STOP-NIDDM vizsgálat a postprandialis hyperglykaemiát mint a cardiovascularis betegségek egyik rizikófaktorát is kutatja.

E kérdésre adott valamelyest választ a STOP-NIDDM vizsgálat. Ez az első olyan prospektív, intervenció vizsgálat, amely a postprandialis hyperglykaemiát mint a cardiovascularis betegségek egyik rizikófaktorát kutatja (7).

A vizsgálat során placebóval 715, illetve 3×100 mg *akarbózzal* 714, csökkent glükóztoleranciájú egyént kezeltek. Átlagosan 3,3 évig követtek 1368 személyt. Azt találták, hogy az *akarbóz* a cardiovascularis események relatív kockázatát 49%-kal, az újonnan kialakuló hypertoniaesetek számát 34%-kal szignifikánsan csökkentette, és 91%-kal mérsékelte a myocardialis infarctus relatív kockázatát. A vizsgálat során 47 betegnél összesen 84 klinikai cardiovascularis eseményt dokumentáltak, közülük 32 beteg tartozott a placebo- és 15 beteg az intervenció csoportba. Önmagában a szívinfarktusz statisztikailag szignifikánsabb gyakorisággal következett be a placebo csoportban, függetlenül attól, hogy a néma infarktuszok száma szerepel-e az elemzésekben. Habár önmagában a többi esemény (angina, revascularisációs beavatkozás, cardiovascularis halálozás, congestív szívelégtelenség, cerebrovascularis esemény, perifériás érbetegség) – alacsony előfordulási aránya miatt – nem volt szignifikáns, mégis következetesen az *akarbóz*-kezelés hasznosságának irányába mutatott. Az analízisek alapján ahhoz, hogy egy szív- és érrendszeri eseményt megelőzhessünk, negyven, csökkent glükóztoleranciájú egyént kell kezelni 3,3 éven át.

A kérdés az, hogy milyen kapcsolat állhat fenn az *akarbóz* és a postprandialis hyperglykaemia mérséklődése és a magas vérnyomás, illetve a szív- és érrendszeri megbetegedések előfordulási gyakoriságának itt megfigyelt csökkenése között. Az *akarbóz*terápia a testsúly, a testtömegindex, a derékkörfogat, a vérnyomás, a kétórás plazmaglükóz-koncentráció és a trigliceridszint szignifikáns csökkenését eredményezte. E változók mindegyikéről ismert, hogy a hypertonia és a cardiovascularis megbetegedések megnövekedett kockázatát hordozza. Amellett, hogy ezeknek a tényezőknek a javulása már önmagában is magyarázhatja a cardiovascularis események számának csökkenését az intervenció csoportban, az *akarbózzal* végzett kezelés hatásossága szignifikáns és független maradt az említett változók szerinti illesztést követően is.

A vizsgálat adatainak ilyen irányú értelmezhetősége azonban bizonyos korlátokba is ütközik. A vizsgálatot elsősorban a diabetes és nem a cardiovascularis megbetegedések előfordulási gyakoriságának elemzésére tervezték, így az itt tárgyalt eredmények csak másodlagosak voltak. Korlátozó tényező a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulása szempontjából igen rövidnek tűnő követési idő (3,3 év), ezért az események kis száma miatt a megfigyelt hatás véletlenszerű jellege sem zárható ki.

Elmondhatjuk tehát, hogy vannak bizonyos előzetes bizonyítékok a kezünkben, de mivel az eddigi eredmények többnyire hipotetikusak, további vizsgálatok, illetve bizonyítékok szükségesek a fenti kérdést illetően. A magas cardiovascularis kockázattal társuló csökkent glükóztolerancia szűrése kifizetődő lehet, mert az életmód-változtatással járó, rendszeres fizikai aktivitással kiegészített preventív eljárások, esetleg gyógyszeres beavatkozással kombinálva, csökkenthetik a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását és az ezzel járó mortalitás rizikóját.

IRODALOM

1. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 97 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA* 1990;263:2893-8.
4. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
5. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;354:622-5.
6. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
8. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-64.
9. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD study. *Diabetic Med* 2000;17:835-40.
10. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabetic Med* 1999;16:212-8.
11. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-34.
12. Kim HK, Lee SK, Suh CJ, et al. Postchallenge hyperglycemia but not hyperinsulinemia is associated with angiographically documented coronary atherosclerosis in Korean subjects. *Diab Res Clin Pract* 2003;59:129-36.
13. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.