

Изворен ијруд

## НАМАЛУВАЊЕ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ РИЗИК КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ОПРЕДЕЛЕН СО СИСТЕМОТ SCORE ПО 6 МЕСЕЦИ ОД ВОВЕДУВАЊЕТО ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

### REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS AS ASSESSED BY SCORE SYSTEM 6 MONTHS AFTER INITIATION OF INSULIN TREATMENT

Антонио Георгиев<sup>1</sup>, Ивица Смоковски<sup>2</sup> и Кристина Павловска<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт за срцеви заболувања, Скопје, <sup>2</sup> Ново Нордиск Скопје, <sup>3</sup> Институт за МЕР физиологија и антропологија, Скопје

#### Апстракт

**Цел.** Да се утврди разликата во 10-годишниот ризик за фатално кардиоваскуларно заболување (КВЗ) кај пациенти со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2, со отсутно КВЗ, отсутна микроалбинурија и некористење статинска терапија преку системот за проценка SCORE пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија; да се утврди дистрибуцијата на пациентите според нивото на ризик и бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија.

**Методи.** Ретроспективна, опсервациона, крос-секционска студија на 516 пациенти со ДМ тип 2 без КВЗ, без микроалбинурија и без користење статинска терапија пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија.

**Резултати.** Средната вредност на 10-годишниот ризик за фатално КВЗ определен со системот SCORE по воведувањето инсулинска терапија беше значајно понизок во однос на ризикот пред воведувањето инсулинска терапија ( $12.3 \pm 10.5$  наспроти  $13.5 \pm 11.4\%$ ,  $p < 0.001$ ). Кај мнозинството од пациентите ( $n=465$ ;  $90.1\%$ ), 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија беше идентификуван покачен ризик ( $\text{SCORE} \geq 5\%$ ), додека беа идентификувани 382 пациенти ( $74.0\%$ ) со покачен ризик ( $\text{SCORE} \geq 5\%$ ) и вкупен холестерол  $\geq 5 \text{ mmol/l}$ .

**Заклучок.** Примената на системот SCORE на испитуваната кохорта од пациенти со ДМ тип 2 без КВЗ и без микроалбинурија коишто не користеа статинска терапија идентификуваше намалување на средниот 10 - годишен ризик за фатално КВЗ по 6 месеци од воведувањето ин-

сулинска терапија и ја потврди потребата од примарна превенција на КВЗ со статинска терапија кај 362 пациенти ( $26.0\%$ ) од испитуваната кохорта.

**Клучни зборови:** кардиоваскуларно заболување, дијабетес мелитус тип 2, инсулинска терапија, SCORE

#### Abstract

**Background.** The aim of our study was to assess the difference in 10-year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in type 2 diabetes mellitus (DM) patients without CVD and microalbuminuria not using statin treatment by the system for risk assessment SCORE prior to and 6 months after initiation of insulin treatment, and to identify the patient distribution according to the level of risk and number of patients requiring statin treatment after 6 months of insulin treatment.

**Methods.** Retrospective, observational, cross-sectional study of 516 patients with DM type 2 without CVD and microalbuminuria not using statin treatment prior to and 6 months after initiation of insulin treatment.

**Results.** Mean 10-year risk of fatal CVD assessed by SCORE system after insulin treatment was significantly reduced compared to the risk before insulin treatment ( $12.3 \pm 10.5$  vs.  $13.5 \pm 11.4\%$ ,  $p < 0.001$ ). Increased risk ( $\geq 5\%$ ) was identified in the majority of patients ( $n=465$ ;  $90.1\%$ ), and 382 patients were identified with both increased risk ( $\text{SCORE} \geq 5\%$ ) and total cholesterol  $\geq 5 \text{ mmol/l}$  after 6 months of insulin treatment.

**Conclusion.** Use of SCORE system in the cohort of type 2 DM patients without CVD and microalbuminuria not using statin treatment, identified reduction of mean 10-year risk of fatal CVD after 6 months of insulin treatment and confirmed the need of CVD primary prevention with statin treatment in 362 patients ( $26.0\%$ ) of the studied cohort.

**Key words:** cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, insulin treatment, SCORE

## Вовед

Кардиоваскуларните заболувања (КВЗ) се најчестата причина за прематурна смрт и значително придонесуваат за ескалирачките здравствени трошоци во Европа [1]. Од друга страна епидемиолошките студии покажуваат линеарна асоцијација меѓу покачените нивоа на гликемија и ризикот за развој на КВЗ. Оваа асоцијација е од огромно значење имајќи ги во предвид епидемските размери што ги достигнува дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 и фактот што најголемиот број несакани исходи на дијабетесот се резултат на васкуларните компликации [2-6].

Европските водичи за превенција на кардиоваскуларните заболувања во клиничката пракса од 2003 и 2007 година ја промовираат проценката на кардиоваскуларниот ризик како едноставен и ефикасен начин за скрининг и носење одлуки при стратегиите за превенција на КВЗ [1,7]. За таа цел беше развиен системот SCORE за проценка на 10-годишниот ризик за фатално кардиоваскуларно заболување базиран на 12 студии на европски кохорти што вклучија 205,178 пациенти; 2.7 милиони години на следење и 7,934 смртни исходи како последица на КВЗ [8]. Системот за проценка на ризикот-SCORE се користи за определување на вкупниот ризик што е критично важно кај луѓето со умерено покачени нивоа на неколку фактори на ризик кои заедно комбинирани резултираат со неочекувано високо ниво на вкупен ризик за КВЗ. Дијабетесот дополнително го зголемува ризикот за КВЗ: пет пати кај жените и три пати кај мажите во однос на оние без дијабетес [1].

Ефикасноста на хиполипемичната терапија од класата 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктаза инхибиторите (статици) во третманот на дијабетичната дислипидемија, а со тоа и во намалувањето на ризикот од васкуларните заболувања кај дијабетичната популација, беше демонстрирана во големи студии за примарна и секундарна превенција на КВЗ. Статините би можеле да имаат поволен ефект во намалувањето на концентрацијата на атерогените мали, густы LDL-партисли.

Примарната цел беше да се утврди разликата во 10-годишниот ризик за фатално КВЗ кај пациенти со ДМ тип 2 со отсутно КВЗ, отсутна микроалбуминурија и некористење статинска терапија, преку користење на системот за проценка-SCORE пред и 6 месеци по воведувањето на инсулинска терапија.

Секундарни цели беа да се утврди: 1) дистрибуцијата на пациентите според нивото на ризик 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија и 2) бројот на пациенти кај кои е потребно воведување

дување статинска терапија 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија.

## Материјал и методи

Ова беше ретроспективна, опсервациска, крос-секциска студија во која беше анализирана кохорта од 516 пациенти со ДМ тип 2 редовно третирани во центри/кабинети за дијабетес во Р. Македонија, со отсутно КВЗ, отсутна микроалбуминурија и некористење статинска терапија кај кои беше направена проценка на 10-годишниот ризик за фатално кардиоваскуларно заболување со користење на Европската систематска евалуација на коронарниот ризик (European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE, Heart-Score®) пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија. Согласно со препораките, ризикот кај испитуваната кохорта е определен со европскиот модел за висок ризик [1].

Системот за проценка-SCORE ги вклучува следниве фактори на ризик: возраст, пол, пушење, систолен крвен притисок и вкупен холестерол. Категоризацијата на 10-годишниот ризик за фатално КВЗ беше направена на следниве групи: низок ризик ( $SCORE \leq 1\%$ ), среден ризик ( $2\% \leq SCORE \leq 4\%$ ), висок ризик ( $5\% \leq SCORE \leq 9\%$ ), многу висок ризик ( $10\% \leq SCORE \leq 14\%$ ) и екцесивен ризик ( $SCORE \geq 15\%$ ). Како критериум за воведување статинска терапија, согласно со препораките, беше земен 10-годишен ризик за фатално КВЗ  $\geq 5\%$  и вкупен холестерол  $\geq 5$  mmol/l.

Вкупниот холестерол е одреден со методот CHOD-PAP, HDL холестеролот по методот Direct HDL-cholesterol, триглицеридите по методот GPO-PAP, додека LDL холестеролот е пресметан по формулата на Фриедналд. Гликозилираниот хемоглобин е одреден со афинитетна хроматографија и спектрофотометрија.

Од статистичките анализи е користен t-тестот за парувани примероци со пренесување на последната опсервација (LOCF-Last Observation Carried Forward), при што за статистички значајна беше земена вредноста  $p < 0.05$ .

## Резултати

Разликата во кардиоваскуларните фактори на ризик кај испитуваната кохорта (вкупен број пациенти во кохортата  $n=516$ ; средна возраст пред воведување на инсулинска терапија  $54.7 \pm 7.1$  години; средно траење на дијабетесот пред воведување на инсулинска терапија  $6.3 \pm 4.8$  години; пушачи  $n=91$ , 17.6%), како и разликата помеѓу 10-годишниот ризик за фатално КВЗ преку користење на системот за проценка-

SCORE пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија, се прикажани на Табела 1.

**Табела 1.** Кардиоваскуларните фактори на ризик и кардиоваскуларниот ризик SCORE на испитуваната кохорта пред и 6 месеци по воведувањето инсулинска

карактеристики на Драган испитуваната кохорта	пред воведувањето инсулинска терапија	6 месеци по воведувањето инсулинска терапија	P
HbA1c (%) *	9.5 ± 2.0	7.6 ± 1.5	<0.001
Систолен КП (mmHg) *	140.6 ± 19.6	137.9 ± 16.4	<0.005
Дијастолен КП (mmHg) *	87.2 ± 9.6	85.8 ± 8.2	<0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	27.8 ± 5.0	28.3 ± 4.8	<0.001
Вкупен холестерол (mmol/l) *	5.9 ± 1.2	5.8 ± 1.0	<0.001
LDL (mmol/l) *	3.5 ± 1.0	3.4 ± 0.9	<0.005
HDL (mmol/l) *	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	NS
SCORE (%) *	13.5 ± 11.4	12.3 ± 10.5	<0.001

\* Средна вредност ± стандардна девијација

Од Табела 1 се воочува статистички значајно по-добрување на гликемиската контрола по воведувањето инсулинска терапија изразено преку значајно намалување на HbA1c. Статистички значајно намалување по воведувањето инсулинска терапија се забележува и кај систолниот и дијастолниот крвен притисок, вкупниот и LDL-холестеролот, додека нема промена кај HDL-холестеролот. Статистички значајно зголемување се забележува кај индексот на телесна маса (BMI-Body Mass Index). Средната вредност на 10-годишниот ризик за фатално КВЗ определен со системот SCORE по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија беше статистич-

ки значајно пониска во однос на ризикот пред воведувањето инсулинска терапија (12.3 ± 10.5 наспроти 13.5 ± 11.4%, p<0.001).

Дистрибуцијата на пациентите според нивото на ризик по воведувањето инсулинска терапија е прикажана на Табела 2.

Од Табела 2 може да се уочи дека кај ниту еден пациент од кохортата испитувана со системот SCORE не беше идентификуван низок ризик (≤1%). Кај мнозинството од пациентите (n=465; 90.1%) беше одреден покачен ризик: висок ризик кај n=207 (40.1%), многу висок ризик кај n=85 (16.5%) или екцесивен ризик кај n=173 (33.5%).

**Табела 2.** Дистрибуција на пациентите од испитуваната кохорта според нивото на ризик по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија

карактеристики на испитуваната кохорта според ниво на ризик	SCORE 2-4%	SCORE 5-9%	SCORE 10-14%	SCORE ≥15%
Број (n)	51	207	85	173
HbA1c (%) *	7.6 ± 1.7	7.5 ± 1.4	7.8 ± 1.6	7.8 ± 1.5
Систолен КП (mmHg) *	125.4 ± 10.0	132.3 ± 13.2	139.6 ± 14.1	147.6 ± 17.2
Дијастолен КП (mmHg) *	81.8 ± 6.8	83.4 ± 7.3	87.5 ± 8.0	89.1 ± 8.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	26.3 ± 3.1	28.2 ± 4.9	29.1 ± 5.3	28.6 ± 4.8
Вкупен холестерол (mmol/l) *	5.3 ± 1.0	5.7 ± 0.9	5.8 ± 1.0	6.0 ± 1.1
LDL холестерол (mmol/l) *	3.1 ± 0.8	3.4 ± 0.9	3.4 ± 0.8	3.5 ± 0.9
HDL холестерол (mmol/l) *	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.4
Пушачи (%)	6 (11.8)	23 (11.1)	15 (17.6)	47 (27.2)

\* Средна вредност ± стандардна девијација

По 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија беа идентификувани 382 пациенти (74.0%) со покачен ризик (SCORE ≥ 5%) и вкупен холестерол ≥5 mmol/l.

### Дискусија

Концептот на одредување кардиоваскуларен ризик е од исклучителна важност за одредување на потребата од третман за превенција на КВЗ. Мултипните фактори на ризик придонесуваат за појавата на КВЗ, при што постои нивна интеракција која може мултипликативно

да го зголеми ризикот за КВЗ. Важноста на овој концепт доаѓа од фактот што ризикот претставува континуум и не постои егзактна вредност при која третманот е индициран по автоматизам, а од друга страна овозможува целта да биде намалување на вкупниот ризик, при што доколку не може да се достигне целната вредност за одреден фактор на ризик, вкупниот ризик може да се намали со понатамошно намалување на другите фактори на ризик [1].

Во оваа студија за определување на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со дијабетес тип

2 со системот SCORE, очекувано, беше одреден многу висок среден 10-годишен ризик за фатално КВЗ од  $12.3 \pm 10.5\%$  и по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија. Меѓутоа, и покрај тоа што моделот не вклучува варијабла специфична за дијабетесот, подобрувањето на гликемиската контрола по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија (HbA1c по 6 месеци  $7.6 \pm 1.5\%$  наспроти  $9.5 \pm 2.0\%$  на почетокот,  $p < 0.001$ ) беше асоцирано со значајно намалување на средниот 10-годишен ризик за фатално КВЗ ( $12.3 \pm 10.5$  наспроти  $13.5 \pm 11.4\%$ ,  $p < 0.001$ ). Ова намалување на ризикот се објаснува со подобрувањето на метаболните параметри кои се вклучени во проценка на ризикот според системот SCORE по воведувањето инсулинска терапија: статистички значајно намалување кај систолниот крвен притисок, вкупниот и LDL-холестеролот.

Кај огромното мнозинство од испитуваната кохорта ( $n=465$ ; 90.1%) беше идентификуван ризик  $\geq 5\%$  по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија што претставува праг за воведување интензивен третман на кардиоваскуларните фактори на ризик за превенција на КВЗ [1]. Доколку како критериум за воведување хиполипемична терапија се земе SCORE  $\geq 5\%$  и вкупен холестерол  $\geq 5$  mmol/l, се идентификуваа 382 пациенти (74.0%). Во овој случај се јавува значителна разлика во однос на авторитетите кои го сметаат дијабетесот за еквивалент на ризик на коронарното срцево заболување и препорачуваат распространето препишување статинска терапија [10], односно дури 134 пациенти (26.0%) од испитуваната кохорта не ги исполнуваат критериумите за воведување статинска терапија според [1]. Иако со воведувањето инсулинската терапија кај испитуваната кохорта се намали LDL-холестеролот, сепак кај значителен број пациенти со ДМ тип 2 е потребно воведување статинска терапија како примарна превенција на КВЗ.

### Заклучок

Примената на системот SCORE на испитуваната

кохорта од пациенти со ДМ тип 2 без КВЗ и без микроалбуминурија идентификуваше намалување на средниот 10-годишен ризик за фатално КВЗ 6 месеци по воведувањето инсулинска терапија. Сепак, беше одреден покачен ризик ( $\geq 5\%$ ) кај мнозинството од пациентите (90.1%) со што се потврди потребата од примарна превенција на КВЗ со статинска терапија кај 362 пациенти (26.0%) од испитуваната кохорта.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

### Литература

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
2. Wild S et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
3. The DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetologia* 1999; 42: 647-54.
4. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
5. Krentz AJ. Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: do they share common antecedents? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 370-378.
6. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-10.
8. Conroy R et al on behalf of SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4-S41.
10. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.