

Czy intensywne kontrole glikemii w grupie chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2 przyczynia się do redukcji występowania incydentów sercowo-naczyniowych?

Streszczenie artykułu:

*Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp.
for the VADT Investigators:*

*Glucose control and vascular complications
in veterans with type 2 diabetes*

N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129–139

Wstęp

Badania kliniczne dowiodły skuteczności prowadzenia intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2) w opóźnieniu progresji powikłań o charakterze mikroangiopatii. Wpływ intensywnej kontroli glikemii na występowanie makroangiopatii wciąż pozostaje niejasny. Wyniki 2 niedawno opublikowanych badań ADVANCE i ACCORD również nie potwierdziły znamienych korzyści — istotnej redukcji częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, poddanych intensywnej terapii hipoglikemizującej.

Celem badania było porównanie wpływu intensywnego leczenia hipoglikemizującego oraz terapii prowadzonej standardowo na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2.

Materiał i metody

Po randomizacji badaniem objęto 1791 chorych, u których przed włączeniem do badania uzyskano niedostateczną kontrolę glikemii pomimo stosowania maksymalnych dawek doustnych leków hipoglikemizujących lub insulinoterapii.

Kryteria wyłączenia stanowiły: hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) poniżej 7,5%, dodatni wywiad w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu ostat-

nich 6 miesięcy, zaawansowana niewydolność serca, zaawansowana choroba niedokrwienna serca (ChNS), oczekiwany czas przeżycia krótszy niż 7 lat, wskaźnik masy ciała (BMI) większy niż 40 kg/m², stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,6 mg/dl (141 μmol/l), 3-krotnie przekroczony górny próg normy aminotransferazy alaninowej (ALT).

Randomizowane badanie kliniczne VADT zaprojektowano jako otwarte (niezaślepienie).

Schemat leczenia. Pacjenci z BMI co najmniej 27 kg/m² rozpoczynali doustne leczenie hipoglikemizujące, otrzymując: metforminę + rozyglitazon; pacjenci z BMI poniżej 27 kg/m² — glimepiryd + rozyglitazon. W grupie chorych poddanych intensywnemu leczeniu hipoglikemizującemu terapię rozpoczynano z użyciem maksymalnych rekomendowanych dawek leków; w grupie kontrolnej — od połowy maksymalnych zalecanych dawek.

W przypadku niedostatecznego wyrównania cukrzycy (w grupie leczonej intensywnie: HbA_{1c} > 6% i w grupie leczonej standardowo: HbA_{1c} > 9%) dołączano insulinę, a w następnej kolejności pozostałe leki uwzględnione w rekomendacjach ADA, zgodnie z zaleceniami lokalnymi i praktyką lekarza prowadzącego badanie.

W obu grupach podobnie leczono nadciśnienie tętnicze i dyslipidemie; chorym zalecano leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny; ponadto przeprowadzono

edukację w zakresie cukrzycy. Wszyscy chorzy bez przeciwwskazań otrzymywali kwas acetylosalicylowy oraz statynę.

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, wystąpienie ostrej lub dekompensacja przewlekłej niewydolności serca, interwencję naczyniową, nieoperacyjną chorobę wieńcową, amputację kończyny. Drugorzędowe punkty końcowe były następujące: wystąpienie lub zaostrzenie ChNS, przejściowy udar niedokrwieny mózgu (TIA), wystąpienie nowego chromania przestankowego, nowe krytyczne niedokrwienie kończyny, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, mikroangiopatie (retinopatia, nefropatia, neuropatia).

Wyniki

Średnia wieku badanej populacji wyniosła $60,5 \pm 9,0$ lat dla grupy leczonej intensywnie oraz $60,3 \pm 9,0$ lat dla grupy kontrolnej; średni czas trwania cukrzycy odpowiednio w obu podgrupach — $11,5 \pm 8,0$ lat i $11,5 \pm 7,0$ lat (97% grupy stanowili mężczyźni). Na początku stężenie HbA_{1c} w obu podgrupach wynosiło $9,4 \pm 2,0$ %; insulinoterapię prowadzono u 52% chorych; BMI było równe $31,3 \pm 3,0$ kg/m² w grupie leczonej intensywnie i $31,2 \pm 4,0$ kg/m² w grupie kontrolnej; 72% pacjentów miało nadciśnienie; 40% z dodatnim wywiadem w kierunku występowania incydentów sercowo-naczyniowych; u 62% chorych rozpoznano mikroangiopatię podczas randomizacji.

Po 5,6 roku (mediana) obserwacji przy braku istotnych różnic w rozpowszechnieniu czynników ryzyka ChNS (z wyjątkiem istotnego wzrostu BMI w grupie leczonej intensywnie do $33,8 \pm 6,0$ kg/m²; $p = 0,01$) w grupie chorych poddanych interwencji stwierdzono:

- zmniejszenie średnich wartości ciśnienia tętniczego krwi (CTK), z wyjściowo dla ciśnienia skurczowego 131 ± 17 mm Hg do 127 ± 16 mm Hg; dla ciśnienia rozkurczowego — 76 ± 10 mm Hg do 68 ± 10 mm Hg; spadek ciśnienia porównywalny do obserwowanego w grupie leczonej standardowo;
- poprawę w zakresie lipidogramu: obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, z wyjściowo 107 ± 30 mg/dl do 80 ± 33 mg/dl; triglicerydów — z 201 ± 162 mg/dl do 151 ± 173 mg/dl oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL z 36 ± 10 mg/dl do 40 ± 11 mg/dl; zmiany te były porównywalne do obserwowanych w grupie kontrolnej;
- w momencie ukończenia obserwacji 94% leczonych intensywnie i 91% chorych z grupy kontrol-

nej przyjmowało kwas acetylosalicylowy; statynę stosowało odpowiednio 86% i 83% pacjentów;

- poprawę w zakresie kontroli cukrzycy typu 2, czyli obniżenie HbA_{1c} (mediana) do odpowiednio 6,9% i 8,4% w grupie kontrolnej; osiągnięto zakładaną 1,5-procentową różnicę HbA_{1c} pomiędzy grupami.

W odniesieniu do punktów końcowych badania w grupie intensywnego leczenia hipoglikemizującego, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, odpowiednio: 29,5% vs. 33,5% ($p = 0,14$);
- częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiednio 40 vs. 33 zgony ($p = 0,26$), w tym nagłych zgonów odpowiednio: 11 vs. 4 ($p = 0,08$);
- ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie leczonej intensywnie [współczynnik ryzyka (HR) = 0,88 (95% przedział ufności (CI): 0,74–1,05); $p = 0,14$];
- ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w grupie, w której zastosowano interwencję [HR = 1,07 (95% CI: 0,81–1,42); $p = 0,62$];
- częstości występowania powikłań o charakterze mikroangiopatii.

Epizody hipoglikemii notowano istotnie częściej w grupie intensywnej kontroli glikemii ($p < 0,001$).

Wnioski

W przeprowadzonym badaniu klinicznym nie wykazano istotnej statystycznie redukcji w zakresie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań o charakterze mikroangiopatii. W wynikach badania wskazuje się na konieczność indywidualizacji leczenia hipoglikemizującego w oparciu o doświadczenie lekarza sprawującego opiekę nad chorym, a zwłaszcza racjonalizacji bilansu zysków i strat (ryzyko hipoglikemii) w przypadku chorych w starszym wieku.

lek. Karolina Piotrowicz

*Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie*

Komentarz do artykułu

W kilku dużych prospektywnych badaniach klinicznych dowiedziono, że poprawa kontroli glikemii wiąże się z redukcją powstawania i postępu powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy typu 2. Wykazanie tego ro-

dzaju korzyści w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych okazało się dużo trudniejsze. *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) jest kolejnym dużym badaniem klinicznym po ACCORD i ADVANCE, opublikowanym w ostatnich miesiącach, które zmierzyło się z tym trudnym wyzwaniem. Stanowiło ono próbę odpowiedzi na pytanie, jaki wpływ ma poprawa kontroli glikemii na powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. Projekt ten spełniał duże wymagania stawiane przez współczesną *Evidence Based Medicine*. *Veterans Affairs Diabetes Trial* było dużym prospektywnym, randomizowanym, wielośrodowym otwartym badaniem klinicznym.

Podstawowym wnioskiem odnotowanym w trakcie badania VADT był brak różnicy między intensywnym a konwencjonalnym leczeniem w odniesieniu do powikłań sercowo-naczyniowych, mimo uzyskania założonej różnicy w stężeniu HbA_{1c}. Należy jednak zwrócić uwagę, że interpretacja wyników tego badania podlega kilku ważnym ograniczeniom. Zdecydowaną większość badanych stanowili mężczyźni. Była to grupa o relatywnie długim wywiadzie cukrzycowym, wyjściowo źle wyrównana metabolicznie, ze znaczną otyłością, bardzo obciążona naczyniowo. Trudno więc przyjąć, że byli oni w pełni reprezentatywni dla typowej populacji osób chorych na cukrzycę typu 2. Pacjentów w grupie intensywniej leczono rozyglitazonem w 2-krotnie większej dawce niż w grupie porównawczej. Lek ten zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności krążenia, a według niektórych metaanaliz może także zwiększać częstość epizodów sercowo-naczyniowych.

Warto odnotować, że wcześniejsze duże badania kliniczne w cukrzycy UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (typu 2) i *Diabetes control and complications trial* (DCCT) (typu 1) w momencie ich zakończenia nie wykazały związku między intensywną kontrolą glikemii a redukcją incydentów sercowo-naczyniowych. Około dekady po zakończeniu tych badań podjęto próbę ponownej oceny częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Okazało się, że mimo zrównania stężenia HbA_{1c} w badanych grupach (intensywna vs. konwencjonalna), u wcześniej leczonych intensywnie incydenty sercowo-naczyniowe występo-

wały istotnie rzadziej niż w grupie porównawczej. Tak więc mimo że badanie VADT nie wykazało korzystnego wpływu intensywniej kontroli glikemii na zdarzenia sercowo-naczyniowe, należy brać pod uwagę możliwość ich wystąpienia w późniejszych latach.

Trzeba też zauważyć, że w VADT udowodniono pewien wpływ intensywniej kontroli glikemii na częstość powikłań mikronaczyniowych. Wykazano korzystny wpływ intensywnego leczenia na zmniejszenie progresji albuminurii. Zaobserwowano korzystną tendencję w kierunku zmniejszenia progresji retinopatii cukrzycowej oraz stwierdzono niekorzystny trend do częstości wystąpienia neuropatii autonomicznej. Ten ostatni należy prawdopodobnie wiązać ze znacznie częściej pojawiającymi się hipoglikemiami występującymi wśród pacjentów poddawanych intensywniej terapii.

Podsumowując, wydaje się, że do interpretacji wyników badania weteranów VADT należy podejść z dużą ostrożnością, a zwłaszcza unikać przenoszenia jego rezultatów na całość populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i wszystkie modele terapeutyczne. Należy przyjąć punkt widzenia, że najlepszą strategią zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym, stanowiącym najczęstszą przyczynę śmierci w cukrzycy typu 2, jest utrzymanie dobrej kontroli glikemii, od samego początku choroby, przez cały czas jej trwania, oraz uwzględnienie terapii wieloczynnikowej — obejmującej nie tylko kontrolę glikemii, ale także terapię nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, zmianę stylu życia, leczenie kwasem acetylosalicylowym i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp.: *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med. 2008; 360: 129–139.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patient with type 2 diabetes* (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes*. UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–713.
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.

lek. Katarzyna Wojtyczek, dr hab. med. Maciej Matecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie