

Intensyfikacja leczenia cukrzycy typu 2 u młodzieży: zgadnijcie, co sprawdza się najlepiej? Wysilek fizyczny!

Przegląd dokonany przez Jeffa Ungera, MD

Badanie

TODAY Study Group: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247-2256.

Streszczenie

Cel. Niezwłoczna identyfikacja nieprawidłowej glikemii oraz intensyfikacja kontroli glikemii u nastolatków chorych na cukrzycę typu 2 spowoduje zmniejszenie obciążenia hiperglikemią, umożliwi ukształtowanie się pamięci metabolicznej oraz zmniejszy ryzyko odległych powikłań cukrzycy w wieku dorosłym.^{1,3} W tym badaniu oceniano bezpieczeństwo, skuteczność oraz trwałość wyników trzech różnych schematów leczenia (monoterapia metforminą, metformina w połączeniu z rozyglitazonem oraz metformina w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia) u młodych chorych na cukrzycę typu 2, których randomizowano wkrótce po ustaleniu tego rozpoznania. Głównym celem tego badania było określenie, czy leczenie skojarzone rozpoczynane wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy pozwoli na lepsze utrzymanie kontroli glikemii niż monoterapia metforminą.

Projekt badania i metody. Badanie Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) było wielośrodkową randomizowaną próbą kliniczną sfinansowaną przez National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Do badania włączono 699 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 10-17 lat, których początkowo leczono metforminą w dawce 1000 mg dwa razy na dobę (lub 500 mg dwa razy na dobę, jeżeli dawka 1000 mg dwa razy na dobę nie była tolerowana), dopóki nie uzyskano wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) ≤8% utrzymującej się przez co najmniej 2 miesiące. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez randomizowanych chorych dokumentowano na podstawie liczenia pozostałych tabletek oraz zgłaszania się na wizyty podczas badania w ciągu 6 tygodni. Średni czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 wynosił u tych chorych 7,8 miesiąca. Następnie badanych randomizowano do jednej z trzech grup leczenia: 1) kontynuacji monoterapii metforminą,

2) leczenia metforminą w połączeniu z rozyglitazonem w dawce 4 mg dwa razy na dobę lub 3) leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia, ukierunkowaną na zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Program zmian stylu życia zaprojektowano w celu wzmocnienia rezultatów interwencji farmakologicznej przez sprzyjanie umiarkowanemu zmniejszeniu masy ciała (7-10% początkowej masy ciała lub równoważna wielkość u wciąż rosnącej młodzieży). Główne cele zmian behawioralnych obejmowały zachowania związane z bilansem energetycznym (dieta i aktywność fizyczna) oraz zaangażowanie i wsparcie rodziny. Pacjenci otrzymali dzienniczki zmian stylu życia, w których notowali zmiany masy ciała i zmiany behawioralne. W każdym ośrodku uczestniczącym w badaniu grupa chorych przypisanych do zmian stylu życia była nadzorowana przez personel wyszkolony w zakresie ocenianej interwencji i wprowadzania zmian behawioralnych. Stosowano dietę opartą na systemie znakowania żywności kolorami analogicznymi do świateł sygnalizacji świetlnej (dieta „Traffic Light”) według Goldfielda i Epsteina,⁴ dążąc do dobowej wartości energetycznej spożycia w przedziale 1200-1500 kcal.

Głównym ocenianym wynikiem leczenia była utrata kontroli glikemii, zdefiniowana jako „utrzymywanie się wartości HbA_{1c} ≥8% przez 6 miesięcy lub długotrwała dekompensacja metaboliczna wymagająca podawania insuliny”. Uczestników obserwowano średnio przez 3,86 roku.

Wyniki. Główny punkt końcowy osiągnęło 319 (45,6%) spośród 699 chorych, a mediana czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia wyniosła 11,5 miesiąca (zakres <1-66 miesięcy). W sumie niepowodzenie leczenia odnotowano u 51,7% chorych (95% przedział ufności [PU] 45,3-58,2; 120 spośród 232 uczestników) w grupie monoterapii metforminą, 38,6% (95% PU 32,4-44,9; 90 spośród 233 uczestników) w grupie leczenia metforminą i rozyglitazonem oraz 46,6% (95% PU 40,2-53,0; 109 spośród 234 uczestników) w grupie leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia. Leczenie metforminą i rozyglitazonem wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania głównego punktu końcowego o 25,3% w porównaniu ze stosowaniem samej metforminy ($p=0,006$). Wyniki w grupie leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia były pośrednie, ale nie różniły się istotnie od uzyskanych w grupie monoterapii metforminą oraz w gru-

Jeff Unger, MD, jest dyrektorem ds. badań nad metabolizmem w Catalina Research Institute w Chino, w Kalifornii.

pie leczenia metforminą i rozyglitazonem. W drugorzędowej analizie uwzględniającej takie zmienne, jak płeć, rasa, i grupa etniczna, wskaźnik masy ciała (BMI) na początku obserwacji oraz wartość HbA_{1c} na początku obserwacji nie wpływały na zmianę zależności między grupą leczenia a występowaniem głównego punktu końcowego.

Zmiany masy ciała różniły się istotnie między kohortami w czasie do 60 miesięcy. Jeżeli uznać zmniejszenie masy ciała o 7% za istotne klinicznie, to w grupach monoterapii metforminą oraz leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia uzyskano statystycznie podobną częstość występowania tego drugorzędowego punktu końcowego (odpowiednio u 24,3 i 31,2% badanych). Podobne zmniejszenie masy ciała uzyskano tylko u 16,7% leczonych metforminą i rozyglitazonem.

W poszczególnych grupach leczenia stwierdzono różnice łącznej częstości niepowodzeń leczenia w zależności od rasy oraz płci. Połączenie metforminy z rozyglitazonem było skuteczniejsze u dziewcząt niż u chłopców ($p=0,03$). Ponadto wśród dziewcząt połączenie metforminy z rozyglitazonem było skuteczniejsze od monoterapii metforminą ($p=0,002$) oraz stosowania metforminy w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia ($p=0,006$), natomiast u chłopców połączenie metforminy z rozyglitazonem nie było skuteczniejsze od monoterapii metforminą lub stosowania metforminy w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia. Łączna częstość niepowodzenia leczenia wśród czarnych nie-Latynosów, Latynosów oraz białych nie-Latynosów wyniosła odpowiednio 52,8, 45,0 oraz 36,6%. Częstość niepowodzenia leczenia wśród rdzennych mieszkańców Ameryki wyniosła 39,0%, ale tych uczestników nie uwzględniono w analizie w zależności od rasy lub grupy etnicznej ze względu na małą liczbę osób. Monoterapia metforminą była mniej skuteczna u czarnych nie-Latynosów, wśród których główny punkt końcowy wystąpił u 66,2%, niż wśród białych nie-Latynosów (44,9%; $p=0,01$) lub Latynosów (44,0%; $p < 0,001$).

Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przed wystąpieniem głównego punktu końcowego lub zakończeniem badania wynosił od 84% po 8 miesiącach do 57% po 60 miesiącach, ale nie różnił się istotnie między grupami. Częstość zgłaszania się na wizyty w ramach programu modyfikacji stylu życia w ciągu pierwszych 24 miesięcy wyniosła 75,2%, a 53,6% uczestników osiągnęło zaplanowany w protokole badania cel uczestnictwa w co najmniej 75% wizyt w ciągu tych dwóch lat. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych nie wpłynęło na różnice pod względem niepowodzenia kontroli glikemii lub zmian BMI.

W trakcie trwania tej próby klinicznej zidentyfikowano trzy rodzaje poważnych zdarzeń niepożądanych swoistych dla badania, w tym ciężką hipoglikemię (u jednego chorego w grupie monoterapii metforminą, u jednego w grupie leczenia metforminą i rozyglitazonem oraz u dwóch w grupie leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia), cukrzycową kwasicę ketonową (u pięciu chorych w grupie monoterapii oraz po trzech w każdej z pozostałych dwóch grup) oraz kwasicę mleczanową. Przypadek nieprowadzący do zgonu przemijającej kwasicy mleczanowej zaobserwowano u uczestnika w grupie monoterapii metforminą, który był hospitalizowany z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej. Nie odnotowano żadnych zgonów.

Wnioski. U młodych chorych (w wieku 10-17 lat) ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 częstość niepowodzenia farmakoterapii wyniosła 51,7% w grupie monoterapii metforminą, 38,6% w grupie skojarzonego leczenia metforminą i rozyglitazonem oraz 46,6% w grupie leczenia metforminą w połączeniu z interwencją dotyczącą stylu życia. Skuteczność leków różniła się w zależności od rasy i płci. Monoterapia metforminą wiązała się z długotrwałą kontrolą glikemii u około połowy dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 2. Dołączenie rozyglitazonu – ale nie połączenie leczenia metforminą z intensywną interwencją dotyczącą stylu życia – pozwoliło na uzyskanie lepszych wyników w porównaniu ze stosowaniem samej metforminy.

Komentarz

Jak często chorzy pytają: „Kiedy wreszcie zostanie wynaleziona naprawdę skuteczne lekarstwo na cukrzycę?”. W odpowiedzi należy poinformować pytającego, że zanim będzie można opracować skuteczne leczenie, najpierw trzeba jednoznacznie określić etiologię danego stanu chorobowego.

Badanie TODAY ilustruje, jak frustrujące jest leczenie cukrzycy nawet w warunkach dobrze kontrolowanej próby klinicznej, którą zaprojektowano w celu leczenia 699 chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Pomimo dostępu do metforminy, a także dobrze wyszkolonych klinicystów i terapeutów u 52% uczestników badania TODAY nastąpiła progresja do stadium zdefiniowanego jako niepowodzenie leczenia (wartość $HbA_{1c} \geq 8\%$ przez 6 miesięcy). Połączenie leczenia metforminą z interwencją dotyczącą stylu życia nie spowodowało istotnej poprawy glikemii w porównaniu z monoterapią metforminą i pozwoliło na uzyskanie przemijającego zmniejszenia masy ciała tylko u 31% chorych. Chociaż dołączenie rozyglitazonu do metforminy nieco zwiększyło trwałość kontroli glikemii, u 39% chorych odnotowano niepowodzenie leczenia. Co szczególnie ważne, w ostatnio opublikowanym stanowisku American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes dotyczącym leczenia hiperglikemii w przebiegu cukrzycy typu 2 nie rekomenduje się już stosowania rozyglitazonu, ponieważ lek ten nie jest powszechnie dostępny.⁵

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii. Do jej występowania i progresji przyczyniają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. W określonych populacyjnych grupach ryzyka częstość występowania cukrzycy typu 2 jest duża, podobnie jak wśród osób, których krewny pierwszego stopnia choruje na cukrzycę. Wydaje się, że najsilniejszym wyznacznikiem rozwoju cukrzycy jest BMI.⁶ Nadwagę, zdefiniowaną na podstawie BMI na początku obserwacji, stwierdzono u 78,9% spośród 699 uczestników omawianego badania. Wykazano, że u osób ze stanem przedcukrzycowym (prediabetes) redukcja masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej korzystnie wpływają na zużycie glukozy zależne od insuliny, zmniejszając poposiłkową hiperglikemię, opóźniają śmierć komórek β trzustki oraz spowalniają progresję choroby do stadium jawnej klinicznie cukrzycy.^{7,8}

Próba kliniczną, w której najszlachetniej oceniono znaczenie modyfikacji stylu życia jako strategii przeciwdziałania cukrzycy, było badanie Diabetes Prevention Program

(DPP).⁹ Do tego badania, sfinansowanego za 174 miliony dolarów przez amerykańskie National Institutes of Health (NIH), włączono 3234 osoby z upośledzoną tolerancją glukozy. Chorych, leczonych w 27 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, randomizowano do intensywnej interwencji ukierunkowanej na styl życia lub podawania metforminy. W grupie interwencji dotyczącej stylu życia uczestnicy chodzili lub wykonywali inne wysiłki fizyczne o umiarkowanej intensywności przeciętnie przez 150 minut tygodniowo. Te osoby straciły przeciętnie 5-7% początkowej masy ciała, a ryzyko progresji cukrzycy zmniejszyło się u nich o 58%.

Czterdzieści pięć procent uczestników badania DPP pochodziło z grup mniejszości etnicznych, w których obserwuje się nieproporcjonalnie częste występowanie cukrzycy typu 2 (Afroamerykanie, Latynosi, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, mieszkańcy wysp Pacyfiku oraz rdzenni mieszkańcy Ameryki). Do innych osób z grup dużego ryzyka uczestniczących w badaniu DPP należeli chorzy w wieku powyżej 60 lat, kobiety z cukrzycą ciążową w wywiadzie, a także osoby mające krewnego pierwszego stopnia chorującego na cukrzycę typu 2.

Po 10 latach od randomizacji w ramach badania DPP w grupie leczenia metforminą utrzymała się uzyskana niewielka redukcja masy ciała. Zapadalność na cukrzycę w ciągu 10 lat po randomizacji w badaniu DPP zmniejszyła się w porównaniu z grupą placebo o 34% w grupie interwencji dotyczącej stylu życia oraz o 18% w grupie metforminy. Przedłużona obserwacja w badaniu DPP dowodzi, że rezultaty zapobiegania cukrzycy lub opóźnienia jej wystąpienia przez interwencję dotyczącą stylu życia lub stosowanie metforminy mogą się utrzymywać przez co najmniej 10 lat.¹⁰

Najbardziej efektywnie kosztowo i racjonalne podejście do leczenia cukrzycy u młodzieży może wymagać ukierunkowania na opiekę o charakterze prewencyjnym. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni identyfikować osoby z grupy największego ryzyka rozwoju cukrzycy na podstawie rasy, aktywności fizycznej, BMI, wywiadów rodzinnych, ciśnienia tętniczego oraz parametrów lipidowych. Prewencja progresji cukrzycy musi być ukierunkowana na przywrócenie prawidłowej tolerancji glukozy u każdej osoby z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy.

Wydaje się, że najważniejszym elementem intensywnej modyfikacji stylu życia, który pozwala przewidywać regresję od stanu przedcukrzycowego do prawidłowej regulacji glikemii, jest redukcja masy ciała.¹¹ Każde zmniejszenie masy ciała o kilogram może zmniejszyć ryzyko progresji choroby do stadium jawnej klinicznie cukrzycy o 16%.¹² Intensywna interwencja dotycząca stylu życia powinna zostać rozpoczęta niezwłocznie po tym, jak u pacjenta po raz pierwszy stwierdzono stan przedcukrzycowy.¹¹ Ostatecznym celem jest zachowanie i przywrócenie czynności komórek β trzustki. Mimo że interwencja dotycząca stylu życia może być użyteczna jako metoda zapobiegania cukrzycy lub zmniejszania jej ryzyka, wprowadzenie strategii intensywnej interwencji może być kosztowne lub niemożliwe do zaakceptowania w niektórych populacjach różniących się pod względem etnicznym, społecznym i kulturowym.

Nie ulega wątpliwości, że nie należy też odrzucać potencjalnych korzyści ze stosowania metforminy jako skutecznej

interwencji normalizującej glikemię u nastolatków chorych na cukrzycę typu 2. Freemark i Bursey¹³ wykazali, że w ciągu 6-miesięcznego leczenia metforminą zmniejszyła zarówno glikemię na czczo (spadek stężenia glukozy z 84,9 mg/dl na początku obserwacji do 75,1 mg/dl, w porównaniu ze wzrostem z 77,5 do 82,5 mg/dl w grupie placebo), jak i stężenie insuliny na czczo u otyłych nastolatków z predyspozycją do rozwoju cukrzycy typu 2. W porównaniu z początkiem obserwacji przeciętna wartość BMI zmniejszyła się w grupie leczenia o 1,3%, natomiast w grupie placebo zwiększyła o 2,3%. W tym badaniu metformina spowodowała również zmniejszenie stężenia leptyny w surowicy u dziewcząt, co wskazuje na zmniejszenie masy tłuszczowej i ogólną poprawę pod względem insulinooporności.

Rekrutację do badania TODAY rozpoczęto w 2004 roku, zanim US Food and Drug Administration zarejestrowała leki z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy typu 4 (DPP-4) oraz agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1). Stosowanie agonistów receptora GLP-1 jest wskazane jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych, ale nie u chorych w wieku poniżej 18 lat. Opublikowano jedno badanie dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa podania pojedynczych dawek 2,5 i 5,0 μ g eksenatydę u 13 osób w wieku 10-16 lat chorych na cukrzycę typu 2 z początkową wartością HbA_{1c} wynoszącą 8,2%.¹⁴ Zgodnie z oczekiwaniami poposiłkowe stężenie glukozy i glukagonu znormalizowało się i nie odnotowano incydentów hipoglikemii. Dotychczas nie opublikowano żadnych badań dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania liraglutydę u dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów DPP-4 oraz pramlintydę również nie były oceniane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Biorąc pod uwagę zdolność tych leków do zmniejszenia wartości HbA_{1c} u dorosłych o 0,5-1,5 punktu procentowego w warunkach niewielkiego ryzyka hipoglikemii lub przyrostu masy ciała, uzasadnione mogą być próby kliniczne oceniające ich bezpieczeństwo i skuteczność w wybranych podgrupach dzieci i młodzieży. Te nowsze leki mogą skutecznie przywracać i przez dłuższy czas utrzymywać czynność komórek β , jeżeli rozpocznie się ich podawanie wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 2.

Inną zasadniczą kwestią, którą stwierdzono w badaniu TODAY, jest ogólna niezdolność młodzieży do wyboru takiego stylu życia, który zachęca do spożywania zdrowych produktów żywnościowych i podejmowania aktywności fizycznej. Coraz więcej dzieci i nastolatków woli raczej porozumiewać się z przyjaciółmi za pomocą SMS-ów, poczty elektronicznej i portali społecznościowych, niż uprawiać różne sporty walki, grać w siatkówkę czy tańczyć. Aktywny styl życia jest jeszcze mniej atrakcyjny dla osób z nadwagą lub otyłością, które mogą w związku z tym być narażone na pogardliwe komentarze rówieśników.

Pięćdziesiąt lat temu dzieci żyły w społeczeństwie, które dostarczało im mniej kalorii, a za to zapewniało więcej aktywności fizycznej oraz oferowało mniej nowinek technologicznych, które od niej odciągają. Nadzieje na to, że państwo opiekuńcze za pośrednictwem agencji rządowych wkroczy do szkół i ograniczy sprzedaż wyrobów cukierniczych, są jednak raczej płonne, bo nasze portfele ucierpią na tym praw-

dopodobnie bardziej niż nasza tusza. Dopóki poszczególne rodziny nie zaczną współpracować w celu wykrywania potencjalnych indywidualnych czynników ryzyka, które mogą wpływać na ich stan zdrowia w długoterminowej perspektywie, grozi nam epidemia cukrzycy, która prawdopodobnie już się zresztą zaczęła.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 30, No. 4, 2012, p. 164: Intensification of Type 2 Diabetes in Adolescents: Guess What? Exercise Wins! Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. DPP Research Group: The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 24:137–144, 2007
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: Long-term follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008
3. Brown JB, Nichols GA, Perry A: The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1535–1540, 2004
4. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J: Ten-year outcomes of behavioral family-based treatment for childhood obesity. *Health Psychol* 13:373–383, 1994
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: 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* 35:1364–1379, 2012
6. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med* 345:790–797, 2001
7. Tuomilehto J, Linstrom J, Eriksson JG: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350, 2001
8. Pan XR, Li GW, Hu YH: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537–544, 1997
9. DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
10. DPP Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Lancet* 374:1677–1686, 2009
11. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF: Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 32:1583–1588, 2009
12. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie Rosett J: Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 29:2102–2107, 2006
13. Freemark M, Bursley D: The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 107:e55, 2001
14. Malloy J, Capparelli E, Gottschalk M, Guan X, Kothare P, Fineman M: Pharmacology and tolerability of a single dose of exenatide in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin: a randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation, crossover study. *Clin Ther* 31:806–815, 2009