

Badanie ORIGIN – weryfikacja trzech hipotez

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W lipcowym numerze *New England Journal of Medicine* ukazały się oczekiwane z ogromnym zainteresowaniem wyniki badania Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN). Przedstawiono je w dwóch oddzielnych publikacjach, które wymagają nieco szerszego omówienia.^{1,2}

Celem badania ORIGIN było zweryfikowanie trzech hipotez zakładających, że:

- wczesne podanie głarginy jako insuliny podstawowej (basal) w dawce wystarczającej do znormalizowania glikemii na czczo (FPG) u osób z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG), nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) lub cukrzycą typu 2 i obciążonych dużym ryzykiem chorób naczyniowych może w bezpieczny sposób zmniejszyć częstość występowania chorób i zgonów sercowo-naczyniowych
- wdrożenie insulinoterapii u osób z IFG i IGT zmniejszy ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2
- stosowanie kwasów omega 3 zmniejsza ryzyko zgonów sercowo-naczyniowych w grupie osób z IFG, IGT i cukrzycą typu 2

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w 573 ośrodkach medycznych w 40 krajach na różnych kontynentach. Rekrutację uczestników do tej próby klinicznej rozpoczęto we wrześniu 2003 roku i zakończono w grudniu 2005 roku. Zakwalifikowano 12 612 osób, w tym 35% kobiet. Kryteria włączenia obejmowały:

- wiek ≥ 50 lat
- udokumentowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego (przebyty zawał serca, udar mózgu lub rewaskularyzacja, dusznica bolesna z obecnymi cechami niedokrwienia w zapisie EKG, albuminuria, przerost lewej komory serca, angiograficzne dowody na $>50\%$ zwężenie tętnicy wieńcowej, szyjnej lub tętnic kończyn dolnych lub wartość wskaźnika kostka/ramię $<0,9$)

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie.

oraz spełniony jeden z następujących warunków:

- IFG lub IGT lub cukrzyca typu 2 wykryte na podstawie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy w okresie skriningowym
 - cukrzyca typu 2 w wywiadzie
 - wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) przekraczająca 150% górnej wartości dla normy lokalnej
- Kluczowymi kryteriami wykluczenia były:

- brak zgody lub niezdolność wykonywania wstrzyknięć insuliny oraz przeprowadzania oznaczeń glikemii w krwi włosiczkowej
- cukrzyca typu 1 lub inne oczywiste wskazania do podania insuliny
- nietolerancja insuliny lub kwasów omega 3
- brak zgody na odstawienie tiazolidynedionów, jeśli osoba była przydzielona do grupy leczonej głarginą
- niewydolność serca, przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego przed co najmniej 4 laty bez późniejszego epizodu sercowo-naczyniowego
- choroba nowotworowa zagrażająca życiu

Osoby, które spełniły wymienione powyżej warunki, przydzielono losowo do jednej z dwóch grup:

- pierwszą grupę utworzono z 6300 osób, u których bez względu na rodzaj stwierdzonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i dotychczasowo prowadzonej terapii rozpoczęto leczenie długo działającym analogiem insuliny – insuliną głarginą (Lantus). Osoby z tej grupy zostały poinformowane (badanie otwarte), że pierwsza dawka głarginy, wstrzykiwana podskórnie raz na dobę w godzinach wieczornych, będzie wynosiła 2, 4 lub 6 jednostek w zależności od wartości wyjściowej FPG. Następnie każdy uczestnik badania, kierując się wynikami samodzielnie wykonywanych pomiarów FPG, będzie mógł dawkę insuliny zwiększać co najmniej raz w tygodniu do wartości, która zapewni uzyskanie i utrzymanie FPG na poziomie $\leq 5,3$ mmol/l (≤ 95 mg/dl).
- do drugiej grupy zakwalifikowano 6312 osób, u których rozpoznane zaburzenia gospodarki węglowodanowej leczono na podstawie oceny lekarza prowadzącego i zgodnie z lokalnymi standardami. Terapia obejmowała modyfikację stylu życia, zalecenia dietetyczne i/lub doustne leki hipoglikemizujące. Wzmocnienie wdrożonego leczenia przez dodanie insuliny u chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 było bezwzględnie zalecane w celu utrzymania wartości HbA_{1c} na poziomie 7%.

Insulinoterapia była wskazana, jeżeli wartość HbA_{1c} przekraczała 9% u chorego leczonego niefarmakologicznie lub 8% mimo stosowania ponad 50% dawki maksymalnej doustnych leków hipoglikemizujących co najmniej przez 10 tygodni.

Badanie przeprowadzono zgodnie z regułami modelu czynnikowego 2×2 , w którym uczestników randomizowano do grup przyjmujących insulinę glarginę lub leczenie standardowe cukrzycy oraz dodatkowo naprzemiennie 1 g estrów etylowych kwasów tłuszczowych omega 3 w postaci preparatu Omacor zawierającego 465 mg EPA i 375 mg DHA lub placebo.

W ocenie skutków leczenia insuliną glarginą przyjęto dwa pierwszorzędowe punkty końcowe:

1. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w ocenie skutków działania kwasów omega 3 przyjęto tylko jeden pierwszorzędowy punkt końcowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), zawał serca i udar mózgu niezakończone zgonem
2. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, rewaskularyzacja tętnic szyjnych, wieńcowych lub obwodowych oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto:

1. Powikłania o charakterze mikroangiopatii łącznie (np. podwojenie stężenia kreatyniny we krwi, progresja albuminurii, laseroterapia z powodu retinopatii, wtrektomia, konieczność dializoterapii, transplantacja nerek)
 2. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 u osoby bez cukrzycy w momencie przystąpienia do badania
 3. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny
 4. Rozpoznanie nowego nowotworu lub nawrót nowotworu
- Notowano ponadto częstość występowania hipoglikemii, masę ciała, zaburzenia sprawności poznawczej oraz zaburzenia wzroku.

Wyniki

Po okresie obserwacji trwającej średnio 6,2 roku zanotowano następujące wyniki:

- po roku leczenia insuliną glarginą 50% osób osiągnęło, a następnie utrzymywało wartość FPG ≤ 94 mg/dl ($\leq 5,2$ mmol/l) przez około 6 lat
- średnia dawka insuliny glarginy zwiększyła się z 0,31 j./kg m.c. w pierwszym roku leczenia do 0,40 j./kg m.c. w szóstym roku obserwacji
- 83,6% osób kontynuowało leczenie glarginą w 7 roku obserwacji
- w grupie leczonej standardowo liczba chorych wymagających leczenia jakimkolwiek preparatem insuliny wzrosła od 0 do 11,4%
- ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych w obu porównywanych grupach nie różniło się istotnie i wynosiło dla pierwszego 1,02 i 1,04 dla drugiego
- nie stwierdzono wpływu glarginy na częstość występowania powikłań o charakterze mikroangiopatii ani na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- u osób leczonych glarginą ryzyko konwersji IFG lub IGT do cukrzycy typu 2 zmniejszyło się o 28%
- w grupie leczonej glarginą zanotowano stosunkowo niewiele, ale istotnie więcej epizodów hipoglikemii

oraz niewielki przyrost masy ciała (średnio 1,6 vs 0,5 kg w drugiej grupie)

- nie stwierdzono związku między stosowaniem glarginy a występowaniem jakichkolwiek nowotworów (HR 1,00, $p=0,97$, NS)

Wnioski

Na podstawie wyników badania wyciągnięto następujące wnioski:

- ponad sześcioletnia terapia z zastosowaniem jako podstawowej insuliny glarginy miała neutralny wpływ na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz nowotworów
- terapia glarginą umożliwia wieloletnie utrzymanie FPG w granicach normoglikemii oraz zmniejsza ryzyko progresji stanów przedcukrzycowych w cukrzyce typu 2
- terapia glarginą zwiększa ryzyko hipoglikemii oraz powoduje nieznaczny przyrost masy ciała
- długoletnie stosowanie kwasów omega 3 u osób z grupy dużego ryzyka chorób naczyniowych i z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej nie wpływa na częstość zgonów sercowo-naczyniowych.

Komentarz

Badanie ORIGIN było znakomicie zaplanowaną i przeprowadzoną próbą kliniczną, która pozwoliła uzyskać szereg odpowiedzi na niezwykle istotne pytania związane z leczeniem insuliną. Udowodniło ono przede wszystkim, że stosowanie glarginy jako insuliny podstawowej umożliwia zmniejszenie stężenia glukozy we krwi do wartości prawidłowych. Wieloletnie utrzymanie ustalonego celu leczenia hipoglikemizującego wymagało jedynie niewielkiego zwiększenia zapotrzebowania na insulinę. Doskonała tolerancja, w tym niewielkie ryzyko ciężkich hipoglikemii (znacznie mniejsze niż w innych badaniach, np. ACCORD i UKPDS), miała niewątpliwie wpływ na bardzo wysoki odsetek chorych kontynuujących insulinoterapię przez około 7 lat. Fundamentalnym wynikiem badania ORIGIN jest jednak wykazanie, że stosowanie tego preparatu insuliny egzogennej u osób z dysglikemią i dużym ryzykiem kardiologicznym nie stwarza zagrożenia dla układu sercowo-naczyniowego oraz nie zwiększa ryzyka rozwoju nowotworów. Ważną obserwacją jest również stwierdzenie, że podawanie glarginy zmniejsza ryzyko konwersji stanów przedcukrzycowych w cukrzyce typu 2. Należy zaznaczyć, że normalizacja glikemii u osób z IFG i IGT objętych omawianym badaniem utrzymywała się przez kilkadziesiąt dni po odstawieniu insuliny. Spostrzeżenie to koreluje z wcześniejszymi obserwacjami badaczy chińskich i koreańskich sugerującymi, że wczesne zastosowanie insuliny może spowolnić progresję cukrzycy. Dla zdobycia obiektywnych dowodów na prewencyjne działanie insuliny konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w tym zakresie o znacznie dłuższym okresie obserwacji niż w badaniu ORIGIN.

Badanie ORIGIN ma wiele silnych punktów. Wymienić wśród nich można między innymi: perspektywny charakter, wieloletnią obserwację blisko 12 500 osób z różnego stopnia

zaburzeniem homeostazy glukozy, dużą różnicę w liczbie osób leczonych insuliną w obu porównywanych grupach, pozwalającą na dokładną ocenę skutków działania ocenianego preparatu, bardzo wysoki odsetek osób, które ukończyły badanie nie przerywając stosowania glarginy oraz dużą liczbę zanotowanych klinicznych punktów końcowych. Wysoki standard metodyki omawianego badania pozwolił na zidentyfikowanie z wystarczającą precyzją klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z ewentualnym działaniem glarginy.

Wyniki badania zaprzeczają sugestiom, że leczenie insuliną, zwłaszcza chorych z grupy dużego ryzyka kardiologicznego, jest związane z większą śmiertelnością.^{3,4} Tę niekorzystną asocjację próbuje się wiązać z wpływem insuliny, zwłaszcza w dużych dawkach, na promowanie wzrostu komórek i aterogennego profilu lipidowego, przyrost masy ciała z wtórnym nasilaniem insulinooporności, osłabieniem reakcji płytek krwi na leki przeciwplatekcyjne oraz z nasilaniem retencji sodu i wody. Nacisk kładzie się ponadto na zwiększone ryzyko występowania ciężkich hipoglikemii i ich groźnych konsekwencji w zakresie układu krążenia. Z drugiej jednak strony wyniki dużych badań klinicznych, w tym między innymi UKPDS i The Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial wykazały, że leczenie insuliną nie wiąże się z większą śmiertelnością i częstszym występowaniem dużych incydentów naczyniowych.^{5,6} Wobec tych, jedynie skrótowo zaznaczonych, kontrowersji dotyczących skutków leczenia insuliną osób z grupy dużego ryzyka kardiologicznego wyniki badania ORIGIN są niezwykle ważne dla praktyki lekarskiej. Utwierdzają bowiem w przekonaniu, że małe dawki insuliny, w tym przypadku glarginy, są bezpieczne w tej grupie pacjentów. Dowodzą ponadto, że glargina była niesłusznie oskarżana przez niektórych badaczy o zwiększanie ryzyka rozwoju choroby nowotworowej.

Jestem przekonany, że kontynuacja obserwacji osób leczonych glarginą w badaniu Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect (ORIGINALE) pozwoli potwierdzić, że wdrożenie insulinoterapii we wczesnym okresie rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej przynosi korzyści zarówno krótko-, jak i długoterminowe. Stworzy to jeszcze solidniejsze podstawy dla potwierdzenia hipotezy o istnieniu tzw. pamięci metabolicznej.

Podsumowując wyniki badania ORIGIN, trudno nie zgodzić się ze stwierdzeniem Hertzela Gersteina z McMaster University, Hamilton, Ontario/Kanada, że „We now know more about insulin glargine than about any other glucose lowering drug with respect to future health outcomes” (wiemy obecnie więcej o glarginie niż o jakimkolwiek innym leku hipoglikemizującym w aspekcie klinicznych punktów końcowych).

Piśmiennictwo

1. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2012;367:319-328.
2. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2012;367:309-318.
3. Anselmino M, et al. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro heart Survey on diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2008;29:177-184.
4. Gamble JM, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:47-53.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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;352:837-53.
6. Frye RL, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-2112.