

Intensywna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 – gra warta świeczki?

Prof. dr hab. med. Józef Drzewoski

W styczniowym numerze *New England Journal of Medicine* ukazał się oczekiwany z dużym zainteresowaniem artykuł Duckwortha i wsp. przedstawiający wyniki badania Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT).¹

Zainteresowanie to łatwo zrozumieć, jeżeli przywoła się opublikowane wcześniej wyniki badań Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)² oraz Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE).³

Przed podjęciem próby interpretacji wyników uzyskanych w tych badaniach przedstawię w dużym zarysie ich zasadnicze elementy.

Badanie VADT

Randomizowanym badaniem VADT objęto 1791 weteranów wojskowych chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) (średnia wieku 60,4 roku, średni czas trwania cukrzycy 11,5 roku, u 40% chorych doszło do poważnego incydentu sercowo-naczyniowego), u których hiperglikemia była niezadowolająco kontrolowana dotychczasową terapią maksymalnymi dawkami doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliną. W jednej grupie badanych prowadzono intensywne leczenie hipoglikemizujące, w drugiej – standardowe. Sposób leczenia nakierowany na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nie różnił się w obu porównywanych grupach.

Celem intensywnego leczenia było zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 1,5% w porównaniu z grupą leczoną standardowo. Za pierwszorzędowny punkt końcowy przyjęto czas do wystąpienia jakiegokolwiek incydentu, obejmującego łącznie zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zastoinową niewydolność serca, operację z powodu choroby naczyniowej, nieoperacyjną chorobę wieńcową oraz

amputację kończyny z powodu martwicy niedokrwiennej.

Po trwającej średnio 5,6 roku obserwacji wartość HbA_{1c} w grupie intensywnie leczonej osiągnęła 6,9%, przy 8,4% w grupie odniesienia. Pomimo tego nie stwierdzono żadnej różnicy między porównywanymi grupami w zakresie jakiegokolwiek składnika łącznego pierwszorzędownego punktu końcowego i częstości zgonów z dowolnej przyczyny. Nie zaobserwowano również różnicy w zakresie częstości występowania powikłań o charakterze mikroangiopatii. W grupie intensywnie leczonej zanotowano natomiast istotnie częstsze występowanie działań niepożądanych, głównie hipoglikemii (24,1 vs 17,6%, $p < 0,001$).

Badanie ACCORD

Założeniem wielokierunkowego badania ACCORD było poszukiwanie najskuteczniejszej metody zmniejszenia ryzyka zawału serca, udaru mózgu oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na T2DM. Czy jest nią intensywne leczenie hipoglikemizujące, hipotensyjne czy może hipolipemizujące?

Celem ramienia hipoglikemizującego była próba odpowiedzi na pytanie, czy intensywne leczenie przeciwcukrzycowe, polegające na dążeniu do uzyskania wartości hemoglobiny glikowanej na poziomie $< 6\%$ jest korzystniejsze w aspekcie zmniejszenia wymienionych twardych punktów końcowych niż postępowanie utrzymujące wartość tego markera kontroli cukrzycy na poziomie 7-7,9%. Po średnio około 3,5 roku (zakres 2-7 lat), tj. 17 miesięcy przed zaplanowanym zakończeniem, podjęto decyzję o przerwaniu intensywnego leczenia i chorych z tej grupy przedstawiono na leczenie metodami standardowymi.

W chwili przerwania badania średnia wartość HbA_{1c} w grupie leczonej intensywnie wynosiła 6,4% (zakres 6,1-7,0%) i 7,5% (zakres 7,0-8,1%) w grupie leczonej standardowo.

Bezpośrednim powodem tej zaskakującej decyzji było stwierdzenie większej liczby zgonów z dowolnej przyczyny w grupie chorych leczonych intensywnie niż w grupie odniesienia (257 [14/1000/rok] vs 203 [11/1000/rok]). Przekłada się to na 22% istotną statystycznie różnicę ($p = 0,04$) w liczbie zgonów między obserwowanymi grupami. Analiza uzyskanych danych zebranych do momentu przerwania ramienia hipoglikemizującego nie wykazała istotnego, korzystnego wpływu intensywnego leczenia na ryzyko dużych incydentów sercowo-naczyniowych. Charakterystyka chorych, w tym średni wiek 62,2 roku (zakres 40-82 lata), czas trwania T2DM (średnio 10 lat) z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka (wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie tytoniu), sugeruje, że zgony mogły być spowodowane innymi przyczynami niż sposób leczenia hipoglikemizującego.

Badanie ADVANCE

Międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem ADVANCE objęto największą grupę chorych w historii diabetologii (11 140 chorych w wieku przeciętnie 66 ± 6 lat, z czasem trwania choroby ok. 8 lat), których na zasadzie randomizacji przydzielono do grup, w których kontrolę stężenia glukozy we krwi prowadzono standardowo lub intensywnie. Pacjenci zgłaszali w wywiadzie przebycie co najmniej jednego dużego incydentu o charakterze makro- lub mikroangiopatii lub co najmniej jeden czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Zadaniem intensywnego leczenia było uzyskanie wartości $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, stosując u poszczególnych chorych odpowiednie dawki gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu (od 30 do 120 mg/24 h). W przypadku nieosiągnięcia założonego progu kontroli metabolicznej cukrzycy te-

rapię wzmacniano przez dodanie innych leków hipoglikemizujących.

Leczenie standardowe zależało od wytycznych lokalnych dotyczących docelowej wartości HbA_{1c}, przy czym istniała możliwość stosowania wszystkich leków hipoglikemizujących poza gliklazidem.

Głównym celem badania, podobnie jak i w 2 wymienionych powyżej, było określenie wpływu intensywnej terapii hipoglikemizującej na występowanie powikłań o charakterze makroangiopatii (obejmujących łącznie: udar, zawał mięśnia sercowego i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz mikroangiopatii (obejmujących łącznie: pojawiające się po raz pierwszy lub postępujące pogorszenie wzroku lub uszkodzenie nerek).

Po średnio 5 latach leczenia wartość HbA_{1c} w grupie leczonej intensywnie osiągnęła 6,5%, natomiast w grupie leczonej standardowo 7,3%.

Wykazano, że w wyniku intensywnej terapii skumulowana częstość występowania dużych incydentów o charakterze makro- i mikroangiopatii zmniejszyła się o 10% w stosunku do terapii standardowej (18,1 vs 20,0%, HR 0,90; 95% PU 0,82-0,98; $p=0,01$). Zmniejszyła się również istotnie częstość dużych incydentów mikroangiopatycznych, przede wszystkim w wyniku zmniejszenia ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii i 21% redukcji częstości występowania nowych przypadków lub pogorszenia stopnia już istniejącej nefropatii (9,4 vs 10,9%, HR 0,86; 95% PU 0,77- 0,97, $p=0,01$).

Nie wykazano wpływu metody kontroli glikemii na duże incydenty makronaczyniowe i zgony z dowolnej przyczyny. Zwraca się natomiast uwagę na 12% redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; 95% PU 0,74-1,04, $p=0,12$). W grupie poddanej intensywnej kontroli metabolicznej ciężkie hipoglikemie notowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej standardowo, ale ryzyko wystąpienia tego powikłania było niewielkie, znacznie mniejsze niż w badaniu ACCORD i VADT.

Komentarz

Dotychczasowe badania, w tym zwłaszcza UKPDS,⁴ wskazują, że u chorych na T2DM obniżenie podwyższonej wartości HbA_{1c} o 1% zmniejsza istotnie ryzyko przewlekłych powikłań. Dotyczy to jednak przede wszystkim powikłań o charakterze mikroangiopatii. Nie ma natomiast wystarczająco silnych danych wskazujących, że intensywne obniżanie glikemii zmniejsza zagrożenie dużymi incydentami sercowo-naczyniowymi oraz zgonem. Oczekiwano,

że przytoczone powyżej badania przeprowadzone łącznie na 23 182 chorych rozwiją wątpliwości i okaże się, że intensywna kontrola hiperglikemii przynosi również korzyści w aspekcie zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych.

Intensywne obniżanie wartości HbA_{1c} u chorych na T2DM nie przynosi spodziewanych rezultatów. Sugerują to zwłaszcza wyniki badania ACCORD wskazujące na większą śmiertelność wśród chorych, u których celem było obniżenie wartości HbA_{1c} do poziomu <6%, notowanego u osób bez cukrzycy. Tej niepokojącej informacji nie potwierdziły badania ADVANCE i VADT.

Spróbujmy odpowiedzieć na pytanie, jakie mogły być przyczyny tego niezwykle niepokojącego zjawiska zanotowanego w badaniu ACCORD.

Wymienić wśród nich można:

- współistnienie z T2DM chorób sercowo-naczyniowych lub dużych czynników ryzyka kardiologicznego
- wieloletni przebieg cukrzycy i znaczny stopień jej niewyrównania w momencie randomizacji
- istotne i stosunkowo szybko uzyskiwane obniżenie wartości HbA_{1c} do poziomu notowanego u osób bez cukrzycy
- niepożądane działania leków, obejmujące, poza ciężkimi epizodami hipoglikemii, znaczny przyrost masy ciała i retencję płynów.

Wyniki badań VADT, ACCORD i ADVANCE nasuwają niezwykle ważne pytanie, czy dążenie do normoglikemii u chorych w zaawansowanym wieku, obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym przyniesie więcej pożytku czy szkody. Trudno nie zgodzić się z tymi klinicystami, którzy za największe zagrożenie dla zdrowia i życia chorych na T2DM obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym uważają ciężkie incydenty hipoglikemii. Hipoglikemie wywołują wiele niebezpiecznych reakcji, w tym wyrzut substancji o silnym wpływie na układ krążenia (np. aminy katecholowe). Zwiększa to zagrożenie wystąpieniem ostrych incydentów wieńcowych, zaburzeń rytmu serca, niedokrwienego udaru mózgu, a nawet nagłego zgonu. Ostrożne obniżanie HbA_{1c} do poziomu 6,5% w badaniu ADVANCE w znacznie mniejszym stopniu prowadziło do incydentów ciężkich hipoglikemii niż w badaniu ACCORD, w którym leczenie hipoglikemizujące było bardziej agresywne. Ta obserwacja sugeruje, że dynamika i stopień obniżania wartości HbA_{1c} mogą istotnie wpłynąć na częstość występowania określonych punktów końcowych, w tym zwłaszcza zgonów naczyniopochodnych.

Wyniki omawianych badań, zwłaszcza ACCORD i VADT, są na ogół rozczarowują-

ce. Przyniosły one jednak przesłanie o kardynalnym znaczeniu dla chorych na T2DM i prowadzących ich lekarzy – „niżej nie zawsze znaczy lepiej”. Kwintesencją tego przesłania jest podkreślenie znaczenia indywidualizacji leczenia i wybieranie sposobów terapii, które są nie tylko skuteczne, ale zarazem bezpieczne dla określonego chorego. Doświadczenie lekarskie uczy, że nie ma takich samych chorych oraz że ta sama choroba może u poszczególnych osób przebiegać inaczej. Mówi ono również, że nawet najlepiej opracowane założenia naukowe, w tym przypadku dane wskazujące na ścisłą korelację między poziomem HbA_{1c} a klinicznymi punktami końcowymi, nie znajdują pełnego potwierdzenia w codziennej praktyce lekarskiej.

Wiele danych sugeruje, że uzyskanie i utrzymanie HbA_{1c} na poziomie 6% może przynieść znacznie więcej korzyści młodszym chorym na T2DM niż osobom w podeszłym wieku. Na podstawie tych danych liczni klinicyści uważają, że w grupie osób młodych ścisłą kontrolę metaboliczną należy rozpoczynać natychmiast po rozpoznaniu choroby. To stanowisko wspierają wyniki dużych badań klinicznych wskazujące, że korzyści wynikające z rozpoczęcia intensywnego leczenia przewlekłej hiperglikemii już we wczesnym etapie rozwoju cukrzycy, utrzymują się przez wiele następnych lat. Korzyści te występują, mimo że w grupach leczonej intensywnie wartość HbA_{1c} stosunkowo szybko zbliża się do wielkości tego wskaźnika u osób leczonych standardowo. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że wiek biologiczny nie zawsze koreluje z metrykalnym. Cukrzyca może istotnie przyspieszyć degenerację różnych tkanek i narządów. Z tego chociażby powodu dłuższy czas trwania T2DM oraz wysoka wyjściowa wartość HbA_{1c} u chorych objętych badaniem ACCORD mogły mieć istotny związek z większą częstością zgonów w grupie leczonej intensywnie. W badaniu ACCORD chorzy znacznie częściej otrzymywali glitazony oraz insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfonilomocznikami, prawdopodobnie ze względu na wysoki stopień niewyrównania cukrzycy. Należy wspomnieć, że glitazony (rozyglitazon) zwiększają ryzyko zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Insulina również przyczynia się do zatrzymywania wody w organizmie, a ponadto niektórzy autorzy przypisują jej działanie proaterogenne.

Zjawisko polegające na utrzymywaniu się korzystnych skutków wczesnego intensywnego leczenia T2DM w zakresie wpływu na kliniczne punkty końcowe o charakterze powikłań mikro- i makroangiopatycznych nazwano pamięcią metaboliczną (metabolic

memory) lub spuścizną glikemii (glycaemic legacy).⁵ Z drugiej strony niedostatecznie rygorystyczne leczenie hiperglikemii w początkowym etapie naturalnego rozwoju cukrzycy pozostawia ślady, które są bardzo trudne do wyeliminowania lub choćby zminimalizowania pomimo zintensyfikowania leczenia w późniejszym okresie. Tak więc pamięć metaboliczna ma dwa oblicza – dobre i złe.

Do najważniejszych badań wspierających hipotezę pamięci metabolicznej należą przedłużone fazy badań UKPDS,⁶ STENO-2⁷ – przeprowadzone wśród chorych na T2DM oraz DCCT/EDIC⁸ – wśród chorych na cukrzycę typu 1 (T1DM).

W grupie chorych na T2DM, którzy zgodzili się pozostać pod obserwacją przez następne 10 lat po zakończeniu zasadniczej części badania UKPDS (łącznie czas obserwacji niektórych chorych wynosił ponad 20 lat!), stwierdzono, że intensywne leczenie rozpoczęte od momentu zakwalifikowania do tej próby klinicznej, pozwoliło na zmniejszenie częstości występowania powikłań mikroangiopatycznych o 24% ($p=0,001$) w stosunku do leczenia standardowego. W grupie leczonej intensywnie pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną stwierdzono zmniejszenie o 9% ($p=0,04$) powikłań o charakterze makroangiopatii, o 15% ($p=0,01$) częstości zawału serca i o 13% ($p=0,007$) liczby zgonów z dowolnej przyczyny. Wśród chorych na T2DM ze współistniejącą otyłością leczonych intensywnie metforminą wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania jakiegokolwiek punktu końcowego związanego z cukrzycą (21%, $p=0,01$), zawału serca (33%, $p=0,005$) i zgonów z dowolnej przyczyny (27%, $p=0,002$). Podkreślenia wymaga fakt, że średnia wartość HbA_{1c} w grupie leczonych intensywnie i w grupie leczonych konwencjonalnie nie różniła się istotnie statystycznie już po kilku pierwszych latach fazy interwencyjnej. Znaczący należy także, że po zakończeniu pierwszej fazy badania dalszy sposób leczenia cukrzycy zależał od wyboru lekarza prowadzącego. O pozytywnych wynikach zanotowanych w przedłużonej fazie badania UKPDS nie decydowała aktualna wartość HbA_{1c} . Kluczową rolę odegrała prawdopodobnie dobra kontrola glikemii w początkowym etapie rozwoju T2DM.

Wyniki przedłużonej fazy badania STENO-2 (łącznie okres obserwacji pierwszej i drugiej fazy ponad 13 lat) wskazują na brak istotnych różnic między wartościami czynników ryzyka, takich jak: HbA_{1c} , ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe, stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz LDL w grupach chorych na T2DM leczonych uprzednio in-

tensywnie i standardowo. Pomimo tego utrzymywała się, zaobserwowana w fazie głównej badania, duża różnica w częstości występowania punktów końcowych między porównywanymi grupami.

Wyniki badania DCCT/EDIC przeprowadzonego wśród chorych na T1DM wskazują, że łączna częstość wystąpienia pierwszego sercowo-naczyniowego punktu końcowego oraz pierwsze wystąpienie zawału serca niezakończonych zgonem, udaru lub zgonu sercowo-naczyniowego były mniejsze odpowiednio o 42 i 57% w grupie, w której intensywną insulinoterapię prowadzono od początku w porównaniu do chorych leczonych konwencjonalnie. Ta spektakularna różnica utrzymywała się, mimo że wartość HbA_{1c} po prawie 21 latach obserwacji w obu porównywanych grupach była bardzo zbliżona. Z naciskiem należy podkreślić, że w zasadniczej fazie badania DCCT nie zaobserwowano korzystnego wpływu intensywnej insulinoterapii na incydenty sercowo-naczyniowe. Ten wpływ zanotowano dopiero w fazie przedłużonej.

Grupy ekspertów z dziedziny diabetologii opracowują coraz bardziej wygórowane cele terapeutyczne dotyczące stężenia glukozy i poszczególnych frakcji lipidowych oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi. Ich pełna realizacja w codziennej praktyce lekarskiej, poza próbami klinicznymi, jest trudna, a niekiedy wręcz niemożliwa. Wąham się przed stwierdzeniem, że zbyt wygórowane cele terapeutyczne, oparte niekiedy na wynikach niedoskonałych badań klinicznych (m.in. homogenne grupy badanych, zbyt krótki okres obserwacji, różne leki, różne punkty końcowe itp.), mogą się okazać ryzykowne dla niektórych pacjentów.

Podsumowując, szeroka dyskusja zainspirowana wynikami badań ADVANCE, ACCORD i VADT wpłynie zapewne na większą ostrożność przy ustalaniu indywidualnych celów leczenia T2DM, szczególnie u osób obciążonych dużym ryzykiem kardiometabolicznym.

Wielu ekspertów głosi pogląd, że im wartość HbA_{1c} jest bliższa stwierdzanej u osób bez cukrzycy, tym lepiej. Szerokie grono klinicystów przestrzega jednak przed uogólnieniem takiego stanowiska, podkreślając z naciskiem, „że intensywniej znaczy często ryzykownie”. Osobiście przychyliam się do stanowiska zaprezentowanego przez Roberta G. Dluhy i Grahama T. McMahona,⁹ że najbardziej optymalną wartością HbA_{1c} jest 7%, aczkolwiek u określonych chorych (młodych), u których należy zminimalizować ryzyko mikroangiopatii, może być ona niższa. Uważam też, że należy dążyć raczej do skutecznego wyeliminowania

wszystkich czynników ryzyka (np. palenie tytoniu) oraz normalizacji ciśnienia tętniczego krwi i profilu lipidowego osocza niż zmieniać obowiązującą dotychczas docelową wartość HbA_{1c} .

W tym miejscu warto przytoczyć wypowiedź prof. Julio Rosenstocka (USA), który stwierdził: „Jestem zadowolony, utrzymując u moich zaawansowanych wiekowo chorych wartość HbA_{1c} na poziomie 7-8%. Jestem przekonany, że zapewniam im stosunkowo dobrą jakość życia, minimalizując ryzyko hipoglikemii i jej groźnych konsekwencji”.

Przytoczone badania stanowią przełomowe osiągnięcie współczesnej diabetologii nie tylko ze względu na ogromną populację chorych, ale przede wszystkim na wytyczenie nowych kierunków podejścia do terapii tej choroby, a szczególnie momentu jej rozpoczynania oraz stopnia i szybkości wyrównania metabolicznego. Pokazują one jednocześnie, że projekty określonych badań oraz uzyskane wyniki nawet największych prób klinicznych muszą być dogłębnie analizowane, aby maksymalnie zbliżyć się do prawdy.

Piśmiennictwo

1. Duckworth W et al.: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
3. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65. [Erratum, *Lancet* 1998;352:1558.]
5. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the „metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabetic Med.* 2007;24:582-6.
6. Holman RR et al.: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
8. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
9. Dluhy RG, McMahon GT: Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-33.

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