

Badanie DREAM — ocena wpływu ramiprilu na częstość ujawniania się nowych przypadków cukrzycy

Katarzyna Kolasińska-Malkowska

Opracowano na podstawie:

The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1551–1562.

Cel badania

Istnieją prace sugerujące, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub chorobami sercowo-naczyniowymi blokada układu RAA (renina–angiotensyna–aldosteron) może zapobiegać cukrzycy. Badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* wykazało, że zastosowanie ramiprilu w populacji o wysokim ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych zmniejsza ich częstość o 22%, a także obniża częstość nowych przypadków cukrzycy o 34% w porównaniu z placebo. W badaniu tym jednak częstość ujawniania się cukrzycy była odnotowywana jedynie na podstawie wywiadu oraz nie stanowiła uprzednio określonego głównego punktu końcowego. Badanie *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)* ma na celu ocenę wpływu ramiprilu na zmniejszenie ryzyka cukrzycy u osób z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) oraz niskim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

Metody

Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 30 lat, z nieprawidłową glikemią na czczo (110–126 mg/dl [6,1–7,0 mmol/l]) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (po 2 godzinach od obciążenia 75 g gluko-

zy glikemia 140–200 mg/dl [7,8–11,1 mmol/l]), bez cukrzycy (poza cukrzycą ciężarnych), choroby sercowo-naczyniowej i nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub tiazolidinedionów w wywiadzie.

Po 17-dniowym wprowadzającym okresie podawania placebo pacjentów losowo przypisano do jednej z dwóch grup: otrzymującej ramipril (5 mg przez 2 miesiące, następnie 10 mg, po roku — 15 mg) lub placebo (i rosiglitazon lub odpowiadające mu placebo — wyniki tego ramienia badania opisano w odrębnej publikacji). Badania kontrolne przeprowadzono po 2 i 6 miesiącach, a następnie co pół roku od momentu randomizacji. Raz w roku u każdego pacjenta mierzono glikemię na czczo oraz stężenie hemoglobiny glikowanej. W celu potwierdzenia lub wykluczenia cukrzycy u pacjentów z glikemią na czczo ≥ 126 mg/dl lub glikemią na czczo > 95 mg/dl oraz stężeniem hemoglobiny glikowanej przekraczającym 93% górnego zakresu wartości referencyjnych wykonywano doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Badanie to zostało także przeprowadzone po 2 latach oraz po 2–3 miesiącach od zakończenia badania u każdego z uczestników, u których nie stwierdzono cukrzycy.

Głównymi punktami końcowymi było rozpoznanie cukrzycy *de novo* lub zgon. Oceniano także złożony punkt końcowy — incydenty sercowo-naczyniowe (klinicznie jawny lub niemy zawał serca, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zabiegi re-

waskularyzacyjne, niewydolność serca, nowe przypadki dławicy piersiowej z potwierdzonym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub komorowe zaburzenia rytmu wymagające resuscytacji) oraz zaburzenia funkcji nerek, a także stężenia glukozy oraz częstość ich normalizacji. Obliczenia zostały przeprowadzone zgodnie z zasadą ITT (*intention-to-treat*), do zobrazowania osiągniętych punktów końcowych wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera, a grupy porównywano przy użyciu testów log-rank.

Wyniki

Do badania zakwalifikowanych zostało 5808 pacjentów. Po wstępnej fazie podawania placebo 5269 osób (739 z nieprawidłową glikemią na czczo i 4530 z nieprawidłową tolerancją glukozy z/bez nieprawidłowej glikemii na czczo) zostało zrandomizowanych do leczenia w jednej z dwóch grup. Skróconą charakterystykę wstępną obu grup przedstawiono w tabeli I.

Obserwacja trwała średnio 3 lata. Pod koniec jej trwania ramipril nadal przyjmowało 72,7%, a placebo 78,0% badanych. Najczęstszymi powodami zaprzestania przyjmowania leków była decyzja pacjenta (17,4% ramipril i 17,7% placebo), kaszel (odpowiednio 9,7% i 1,8%), porada lekarza (2,3% i 2,5%) oraz obrzęki kończyn dolnych (1,0% i 1,1%). Skurczowe ciśnienie tętnicze, wynoszące na początku badania średnio 136,1 mm Hg w grupie ramiprilu i 136,0 mm Hg w grupie placebo, po 2 miesiącach obniżyło się o 8,2 mm Hg (ramipril) i 3,9 mm Hg (placebo) ($p < 0,001$). Różnica ta utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze, na początku badania równe w obu grupach (83,4 mm Hg), po 2 miesiącach w grupie ramiprilu obniżyło się o 4,3 mm Hg, natomiast w grupie placebo — o 1,6 mm Hg ($p < 0,001$). Pod koniec badania wartość tego ciśnienia obniżyła się w wyżej wymienionych grupach o odpowiednio 5,4 mm Hg i 3,0 mm Hg ($p < 0,001$). Zanotowano także nieznaczne zwiększenie stężenia kreatyniny (do $0,89 \pm 0,25$ mg/dl w grupie ramiprilu i $0,88 \pm 0,23$ mg/dl w grupie placebo), masy ciała (średnio 0,22 kg w grupie ramiprilu i 0,36 kg w grupie placebo, $p = 0,07$) i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (średnio 0,09 w grupie ramiprilu i 0,14 w grupie placebo, $p = 0,06$).

Podczas badania cukrzyca lub zgon wystąpiły u 475 pacjentów (18,1%) z grupy przyjmującej ramipril oraz u 517 pacjentów (19,5%) z grupy przyjmującej placebo ($p = 0,15$) (ryc. 1). W grupie ramiprilu wystąpiło 31 zgonów, natomiast w grupie placebo 32.

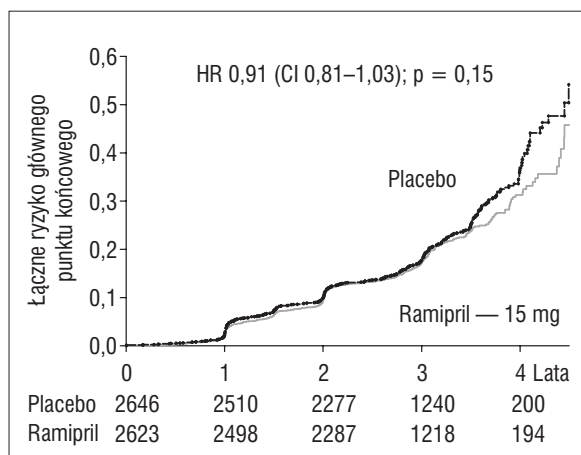
Tabela I. Charakterystyka uczestników badania
Table I. Characteristics of the study participants

Cecha	Ramipril (n = 2623)	Placebo (n = 2646)	Wartość p
Wiek (lata)	54,7 ± 10,9	54,7 ± 10,9	0,88
Glikemia na czczo (średnio, [mg/dl])	106,3	106,5	0,46
Glikemia po 2 godz. od OGTT (średnio, [mg/dl])	155,6	157,6	0,06
Masa ciała [kg]	84,8 ± 18,9	85,0 ± 19,0	0,69
BMI [kg/m ²]	30,9 ± 5,6	30,9 ± 5,7	0,76
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	136,1 ± 18,6	136,0 ± 18,1	0,80
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	83,4 ± 10,8	83,4 ± 10,8	0,88
Płeć żeńska (n/%)	1567/59,7	1553/58,7	0,45
Uprzednio stwierdzona cukrzyca ciężarych (n/%)	131/8,4	155/10,0	0,12
Izolowana nieprawidłowa tolerancja glukozy (n/%)	1513/57,7	1515/57,3	0,76
Izolowana nieprawidłowa glikemia na czczo (n/%)	366/14,0	373/14,1	0,91
Nieprawidłowa tolerancja glukozy i nieprawidłowa glikemia na czczo (n/%)	744/28,4	758/28,6	0,83
Palenie tytoniu (aktualnie lub w wywiadzie) (n/%)	1158/44,1	1192/45,0	0,52
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie (n/%)	1136/43,3	1155/43,7	0,82
Dyslipidemia w wywiadzie (n/%)	933/35,6	938/35,4	0,93

Rozwinięcie skrótów w tekście

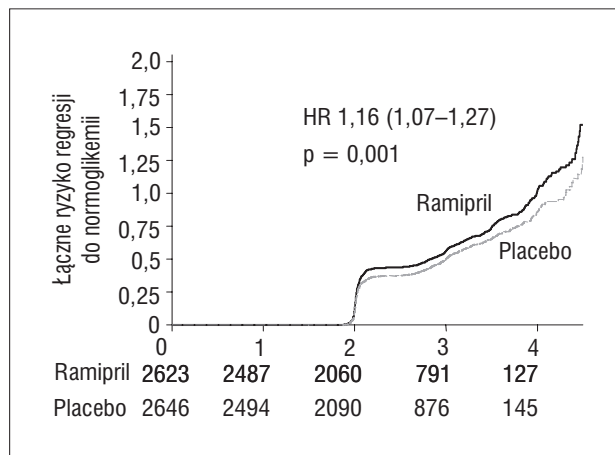
Nowe przypadki cukrzycy ujawniły się u 449 osób (17,1%) przyjmujących ramipril i 489 (18,5%) przyjmujących placebo. Wpływ ramiprilu na częstość pojawiania się nowych przypadków cukrzycy pozostawał podobny, niezależnie od leczenia diuretykami, β -adrenolitykami, antagonistami receptorów dla angiotensyny II, zarówno w przypadku nieprawidłowej tolerancji glukozy, jak i nieprawidłowej glikemii na czczo.

Pod koniec badania u 1116 pacjentów (42,5%) przyjmujących ramipril i 1012 (38,2%) przyjmujących placebo wykazano prawidłowe stężenie glikemii na czczo (< 110 mg/dl [$6,1$ mmol/l]) oraz prawidłową glikemię po 2 godzinach OGTT (< 140 mg/dl [$7,8$ mmol/l]) ($p = 0,001$). Różnica ta była niezależna od przyjmowania diuretyków lub β -adrenolityków. Na rycinie 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera regresji do normoglikemii, natomiast na rycinie 3 — procentowe wartości pacjentów z cukrzycą, IGT lub IFG oraz prawidłowymi wartościami glike-



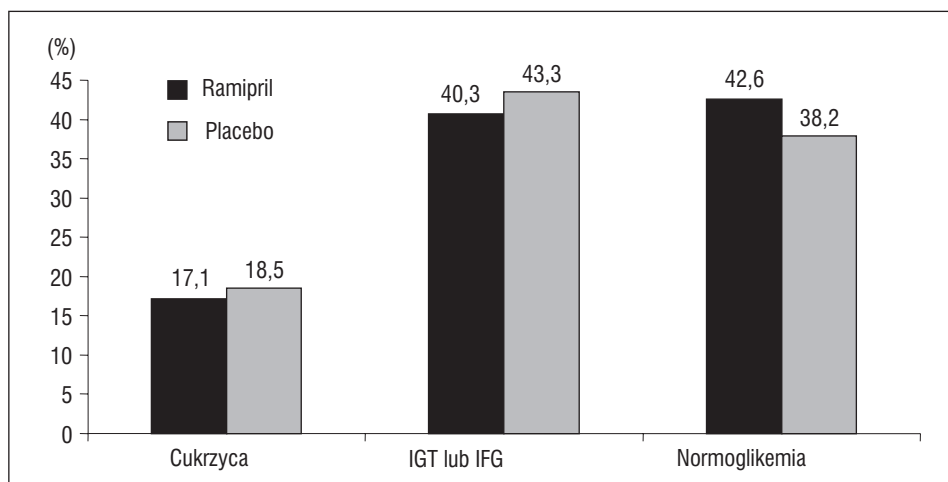
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego (zgon lub cukrzyca)

Figure 1. Kaplan-Meier estimates of primary outcome (death or diabetes)



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera regresji IFG oraz IGT do normoglikemii

Figure 1. Kaplan-Meier estimates of regression of IFG and IGT to normoglycemia



Rycina 3. Procentowy rozkład uczestników z cukrzycą, nieprawidłową glikemią na czczo (IFG) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) oraz normoglikemią pod koniec badania

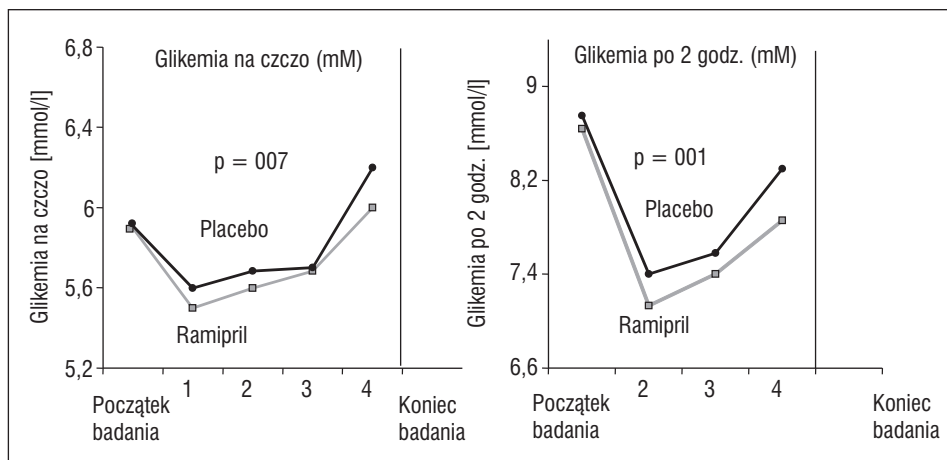
Figure 3. Participants with diabetes, impaired fasting glucose levels or impaired glucose tolerance or normoglycaemia at the end of the study

mii pod koniec badania. Średnia glikemia na czczo była pod koniec badania znacząco niższa w grupie leczonej ramiprilem (102,7 mg/dl [5,7 mmol/l]) niż placebo (103,4 mg/dl [5,74 mmol/l]) (p = 0,07). Podobnie średnia glikemia po 2 godzinach od OGTT: 135,1 mg/dl (7,5 mmol/l) w grupie przyjmującej ramipril oraz 140,5 mg/dl (7,8 mmol/l) w grupie placebo (p = 0,01) (ryc. 4).

Dyskusja

Wyniki badania sugerują, że u osób bez chorób sercowo-naczyniowych, z nieprawidłową glikemią na

czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy przyjmowanie do 15 mg ramiprilu dziennie przez 3 lata nie ma znaczącego wpływu na zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy lub zgonów. Wykazują jednak znacząco niższe wartości glikemii, zarówno na czczo, jak i po 2 godzinach od OGTT, w grupie leczonej ramiprilem niż przyjmującej placebo. W grupie ramiprilu w miarę trwania badania wartości glikemii się obniżały. Przedstawione krzywe Kaplana-Meiera wskazują na celowość przeprowadzenia większego, dłużej trwającego badania, które oceniłoby obecność ewentualnej redukcji częstości ujawniania się nowych przypadków cukrzycy w tej grupie.



Rycina 4. Średnie wartości glikemii na czczo i po 2 godzinach doustnego obciążenia glukozą
Figure 4. Median fasting plasma glucose levels and 2-hour post-load glucose levels over time

Badanie to różni się od wcześniej przeprowadzanych ustanowieniem momentu ujawnienia się cukrzycy głównym punktem końcowym, zwróceniem szczególnej uwagi na początkowe wartości glikemii osób badanych, a także wykluczeniem pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub niewydolnością serca. Badana grupa była młodsza, a także wykazywała niższe średnie wartości ciśnienia tętniczego niż w innych badaniach. Porównywano wpływ ramiprilu i placebo, a nie — jak w niektórych wcześniej prowadzonych obserwacjach — inhibitora ACE z diuretykiem lub β -adrenolitykiem, które wykazują niekorzystny wpływ na profil glikemii, przez co wykazana różnica na korzyść

inhibitora ACE może zostać przeszacowana. Podczas badania cukrzyca rozwinęła się u 938 pacjentów, natomiast glikemia powróciła do wartości prawidłowych aż u 2128 badanych przyjmujących ramipril. Być może włączenie do badania także pacjentów z rozpoznaną cukrzycą pozwoliłoby na unormowanie wartości glikemii także u tych, u których wartości te nieznacznie przekraczają wartości progowe dla rozpoznania cukrzycy.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kolasieńska-Malkowska
 Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych AM
 im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
 tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86