

Tomasz Klupa, Iwona Trznadel-Morawska, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Jak zapobiegać naczyniowym powikłaniom cukrzycy typu 2? Omówienie założeń i wyników ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE\*

How to prevent vascular complications of type 2 diabetes? Summary of the rationale, study design and results of the glycemic arm of ADVANCE study

## STRESZCZENIE

W niniejszym artykule podsumowano założenia, projekt i wyniki badania ADVANCE — jak dotąd największej próby dotyczącej leczenia cukrzycy typu 2. Miało ono dwa główne ramiona badawcze — jedno na temat oceny efektów kontroli ciśnienia tętniczego w leczeniu opartym na stosowaniu Noliprelu (rezultaty tej części badania zaprezentowano w 2007 roku), drugie, szczegółowo opisane w tej pracy, odnoszące się do oceny związku między intensywną kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ) opartą na Diaprelu MR a częstością mikro- i makronaczyniowych punktów końcowych (wyniki ogłoszono 6 czerwca 2008 r. na Kongresie ADA oraz opublikowano w NEJM). Glikemiczne ramię badania zaprojektowano jako prospektywne, randomizowane otwarte, z zaślepienymi punktami końcowymi. Pacjentów przydzielano losowo do jednej z dwóch grup badawczych. W pierwszej grupie stosowano intensywną wieloczynnikową terapię opartą na Diaprelu MR, mającą na celu osią-

gnięcie stężenia  $HbA_{1c}$  wynoszącego 6,5% lub mniej. W drugiej grupie pacjentów leczono standardowo, zgodnie z obowiązującymi aktualnie regułami opieki diabetologicznej. Po średnio 5-letniej obserwacji wartość  $HbA_{1c}$  w grupie intensywnie leczonej była istotnie niższa niż w grupie poddanej konwencjonalnej terapii (odpowiednio: 6,5% vs. 7,3%;  $p < 0,001$ ). W grupie leczonej intensywnie ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ) 70% chorych przyjmowało Diaprel MR w dawce 120 mg (4 tabl.). Intensywne leczenie cukrzycy, oparte na stosowaniu preparatu Diaprel MR, wiązało się z 10-procentowym zmniejszeniem względnego ryzyka rozwoju wszystkich naczyniowych powikłań cukrzycy ( $p = 0,01$ ), w tym z redukcją ryzyka rozwoju powikłań mikronaczyniowych o 14% ( $p = 0,01$ ). Intensywna terapia cukrzycy okazała się szczególnie efektywna w prewencji pojawienia się/progresji nefropatii cukrzycowej (zmniejszenie ryzyka o 21%;  $p = 0,006$ ), w tym prewencji rozwoju makroalbuminurii (zmniejszenie ryzyka o 30%;  $p < 0,001$ ). W przeciwieństwie do badania ACCORD, w badaniu ADVANCE wykazano pozytywny trend w redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (12%) w grupie intensywnie leczonej, mimo że uzyskano porównywalne wartości  $HbA_{1c}$ . (Diabet. Prakt. 2008; 9: 103–112)

**Słowa kluczowe:** ADVANCE, cukrzyca typu 2, gliklazyd MR, intensywna kontrola, powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe

Adres do korespondencji: Dr med. Tomasz Klupa  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel. (012) 424 83 05, faks (012) 421 97 86  
e-mail: tomasz\_klupa@yahoo.com  
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 2, 103–112  
Copyright © 2008 Via Medica

\*Wyniki ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE ogłoszono 6 czerwca br. na Kongresie ADA w San Francisco.

**ABSTRACT**

The article summarizes rationale, design and results of ADVANCE — the biggest ever study on type 2 diabetes. The study had two treatment arms, one aimed on control of blood pressure with the usage of N-liprel as basic drug (this arm of the study has already been summarized and the results were published in 2007), the other, discussed in details in this article, aimed on assesment of the relationship between tight glicemic control, as well as micro- and macrovascular outcomes (the results were presented on June 6, 2008 at the ADA congress and published in NEJM). The glycemic arm of the study was designed as Prospective Randomized Open with Blinded End-points (PROBE) trial. Patients were randomly allocated to intensive glucose control group receiving multifactorial intervention and pharmacotherapy based on Diaprel MR aiming at achieving target HbA<sub>1c</sub> of 6.5% or less or to the standard treatment group. Intensive treatment of diabetes, based on Diaprel MR 120 mg (4 tabs.) daily, reduced the combined incidence of macro- and microvascular events by 10% ( $p = 0.01$ ); the risk reduction of microvascular events was reduced by 14% ( $p = 0.01$ ). Intensive diabetes treatment was particularly effective in prevention of the onset/progression of diabetic nephropathy (relative risk reduction by 21%;  $p = 0.006$ ), with 30% of risk reduction of the onset of macroalbuminuria ( $p < 0.001$ ). Contrary to the results of the ACCORD study, the ADVANCE study showed positive trend towards a reduction in cardiovascular mortality (12%) in the intensive treatment group, despite achieving comparable levels of HbA<sub>1c</sub>. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 103–112)

**Key words:** ADVANCE, type 2 diabetes, gliclazide MR, intensive control, microvascular, macrovascular complications

**Wprowadzenie**

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się proces dynamicznego przyrostu zachorowań na cukrzycę typu 2, a prognozy dotyczące kolejnych lat są bardzo niepokojące [1]. Cukrzyca typu 2 jest przyczyną istotnego skrócenia czasu przeżycia chorych, decyduje o często dramatycznym obniżeniu jakości ich życia [2–4]. Wiąże się także z olbrzymimi kosztami ekonomicznymi [5]. Te niekorzystne tendencje nie pozostają bez reakcji środowiska diabetologicznego. Najważniejsze, jak się wydaje, zmiany w zaleceniach głównych towarzystw diabetologicznych dotyczą zaostrzenia kryteriów wyrównania cukrzycy, a jednocześnie coraz bardziej kompleksowego

wego podejścia do leczenia choroby [6–9]. Pytanie, czy są to kierunki słuszne, pozostaje jednak bez jednoznacznej odpowiedzi.

Stopniowe zaostrzenie kryteriów wyrównania cukrzycy to głównie efekt wyników badania UKPDS wskazujących na ścisłą korelację między stopniem wyrównania cukrzycy a pojawieniem się/progresją przewlekłych powikłań choroby i — co najważniejsze — ze śmiertelnością [10, 11]. Należy jednak podkreślić, że uczestnicy badania UKPDS nie uzyskali wyrównania cukrzycy, mierzonego stężeniem HbA<sub>1c</sub>, zbliżonego do akceptowalnego zgodnie ze współczesnymi wytycznymi. Osiągnięcie wyrównania cukrzycy na takim poziomie postawili przed sobą twórcy programu ACCORD. Niestety, wyniki w grupie chorych, którzy uzyskali najniższe wartości HbA<sub>1c</sub>, były na tyle niepokojące, że zmusiły organizatorów do przerwania badania [12].

Z kolei kompleksowe podejście do leczenia choroby to głównie zasługa wyników badania STENO, gdzie interwencja skojarzona polegająca na normalizacji glikemii, ciśnienia tętniczego, parametrów lipidowych i stosowaniu leków antyagregacyjnych dała jednoznacznie pozytywne wyniki [13].

Konieczność oparcia wytycznych postępowania w diabetologii na dużych badaniach klinicznych nie budzi w tej dziedzinie medycyny żadnych wątpliwości, podobnie zresztą jak w innych dziedzinach. Badania takie powinny spełniać jednak pewne warunki, być uzupełnieniem już przeprowadzonych prób i stanowić źródło odpowiedzi na ważne klinicznie pytania. Wydaje się, że najważniejsze z nich można podsumować następująco:

1. Czy obniżenie wartości HbA<sub>1c</sub> do poziomu pozwalającego na spełnienie kryteriów wyrównania cukrzycy wyznaczonego przez główne towarzystwa diabetologiczne daje korzyści chorym na cukrzycę?
2. Czy sposób (rodzaj stosowanego leczenia) osiągnięcia docelowego stężenia HbA<sub>1c</sub> ma znaczenie?
3. Jakie korzyści mogą wynikać z leczenia wieloczynnikowego (np. dotyczącego intensywnej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego) w cukrzycy i czy rodzaj stosowanych leków jest tu istotny?

Projekt ADVANCE stworzono właśnie w celu odpowiedzi na tak postawione pytania.

**Główne założenia i projekt badania ADVANCE**

Badanie ADVANCE zaprojektowano jako największą prospektywną próbę kliniczną dotyczącą cukrzycy typu 2 [14]. Zgodnie z projektem badanie ADVANCE było randomizowaną próbą kliniczną

w schemacie wieloczynnikowym  $2 \times 2$ , na którą składały się 2 ramiona badania i 4 podgrupy.

Łącznie do badania włączono 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 pochodzących z 215 ośrodków z 20 krajów (w tym 604 pacjentów z Polski, pochodzących z 17 ośrodków). Rekrutację do badania zakończono w marcu 2003 roku, badanie trwało do września (ramię hipotensyjne) i grudnia (ramię hipoglikemizujące) 2007 roku. Kryteria włączenia chorych do programu ADVANCE były następujące:

- cukrzyca typu 2;
- wiek co najmniej 55 lat;
- dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego:
  - wiek co najmniej 65 lat,
  - istotna choroba makronaczyniowa w wywiadzie,
  - istotna choroba mikronaczyniowa w wywiadzie,
  - rozpoznanie cukrzycy typu 2 ponad 10 lat przed włączeniem do badania,
  - inne istotne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (aktualne palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego  $> 6,0$  mmol/l, cholesterol frakcji HDL  $< 1,0$  mmol/l),
- nadciśnienie tętnicze;
- możliwość włączenia pacjentów z nadciśnieniem i bez niego;
- możliwość włączenia pacjentów z dowolnym stężeniem HbA<sub>1c</sub>, oprócz osób wymagających długotrwałej terapii insuliną.

W ramach badania oceniano następujące punkty końcowe:

- złożony pierwotny punkt końcowy — incydenty mikro- i makronaczyniowe:
  - incydenty makronaczyniowe:
    - udar i zawał serca niezakończony zgonem,
    - śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych,
  - incydenty mikronaczyniowe:
    - nowe lub ulegające progresji przypadki nefropatii i retinopatii;
- wtórne punkty końcowe:
  - poważne incydenty naczyniowo-mózgowe,
  - poważne incydenty sercowe i incydenty sercowe ogółem,
  - niewydolność serca,
  - choroby naczyń obwodowych,
  - śmiertelność całkowita i z przyczyn sercowo-naczyniowych,
  - hospitalizacja,
  - mikroalbuminuria,
  - pogorszenie wzroku,
  - nowa neuropatia lub jej progresja,
  - dysfunkcja poznawcza i demencja,
  - jakość życia.

Łącznie do badania losowo włączono aż 11 140 osób, średnio w wieku 66 lat, ze średnim czasem trwania cukrzycy wynoszącym 8 lat. Wyjściowe ciśnienie tętnicze wynosiło 145/81 mm Hg, a średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> było równe 7,5%. Charakterystyka kliniczna pacjentów w zakresie rodzaju leczenia hipoglikemizującego oraz obecności przewlekłych powikłań cukrzycy przedstawiała się następująco:

- leczenie hipoglikemizujące:
  - bez terapii doustnej: 1013 (9%),
  - 1 doustny lek hipoglikemizujący: 4745 (43%),
  - 2 doustne leki hipoglikemizujące: 4667 (42%),
  - 3 doustne leki hipoglikemizujące lub więcej: 714 (6%);
- powikłania sercowo-naczyniowe:
  - makroangiopatia: 32%,
  - mikroangiopatia: 10%,
  - makro- i mikroangiopatia: 40%;
- inne dodatkowe czynniki ryzyka:
  - wiek powyżej 65 lat: 59%,
  - cukrzyca od ponad 10 lat: 37%,
  - palenie tytoniu: 14%,
  - stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 6,0 mmol/l: 22%,
  - stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 1,0 mmol/l: 21%,
  - mikroalbuminuria: 25%.

### Ramię nadciśnieniowe badania ADVANCE — krótkie podsumowanie

Założenia i wyniki ramienia nadciśnieniowego badania ADVANCE były uprzednio wielokrotnie publikowane [14–18]. W skrócie, celem próby była ocena wpływu stosowania Noliprelu (preparatu złożonego peryndopryl/indapamid) na częstość incydentów mikro- i makronaczyniowych w przebiegu cukrzycy. Ramię nadciśnieniowe badania miało charakter porównania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą. Chorych przydzielano losowo do podgrupy stosującej Noliprel (pierwsze 3 miesiące — 1 tabletkę, następnie podwojenie dawki — Noliprel Forte) lub placebo, utrzymując jednocześnie dotychczas stosowane leczenie. Na podstawie analizy wyników ramienia nadciśnieniowego badania ADVANCE stwierdzono, że Noliprel/Noliprel Forte włączony do standardowego leczenia chorych na cukrzycę zmniejsza:

- o 14% śmiertelność całkowitą;
- o 18% śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- o 9% powikłania naczyniowe;
- o 14% powikłania sercowe;
- o 21% powikłania nerkowe.

Porównywalne rezultaty zanotowano we wszystkich podgrupach chorych, niezależnie od wartości ciśnienia i standardowego leczenia. Szczegółową interpretację wyników ramienia nadciśnieniowego badania ADVANCE przedstawiono w wielu wcześniejszych publikacjach.

### Ramię hipoglikemizujące badania ADVANCE — główne założenia

Metodologicznie ramię hipoglikemizujące badania ADVANCE to otwarta próba prospektywna, randomizowana, z zaślepienymi punktami końcowymi (PROBE, *Prospective Randomized Open with Blinded End-points*). Oznacza to, że po pierwotnym, losowym przydzieleniu pacjentów do jednej z dwóch badanych grup lekarz miał pełną wiedzę dotyczącą rodzaju stosowanych preparatów; w przypadku pojawienia się incydentów niepożądanych były one na bieżąco raportowane zarówno do lokalnych komisji etycznych, jak i koordynatorów badania. Zgodnie z protokołem i typem analizy (zaślepienie punkty końcowe) podsumowanie oraz ujawnienie częstości incydentów niepożądanych w obu leczonych grupach mogło nastąpić dopiero po zakończeniu badania.

Pacjentów włączonych do badania ADVANCE losowo przydzielono do jednej z dwóch grup: intensywnej kontroli glikemii oraz standardowej terapii. Głównym założeniem leczenia w grupie intensywnej kontroli było uzyskanie i utrzymanie wartości  $HbA_{1c}$  mniejszej lub równej 6,5%. Pojęcie „intensywna kontrola” oznaczało w tym przypadku skojarzone leczenie wieloczynnikowe składające się z następujących elementów:

- farmakoterapia:
  - Diaprel MR w dawce 30–120 mg/d.,
  - dodanie/zwiększenie dawki innych doustnych leków hipoglikemicznych (metformina, tiazolidynediony, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy), z wyłączeniem pochodnych sulfonylomocznika,
  - w razie konieczności, wdrożenie do leczenia insuliny jako elementu terapii skojarzonej;
- leczenie niefarmakologiczne:
  - monitorowanie glikemii w domu, w razie potrzeby dodatkowe szkolenie w tym zakresie,
  - częstsze wizyty (w głównej fazie badania wizyty w grupie leczonej intensywnie miały miejsce co 3 miesiące; w razie konieczności wynikającej np. z pogorszenia wyrównania cukrzycy, zachęcano chorych do częstszych kontaktów z lekarzem — bez ograniczeń liczby wizyt. W razie potrzeby, np. w celu bieżącej weryfikacji wprowadzonych zmian w leczeniu, lekarz prowadzący kontaktował się z pacjentem telefonicznie).

Dodatkowe działania mające na celu poprawę wyrównania glikemii obejmowały:

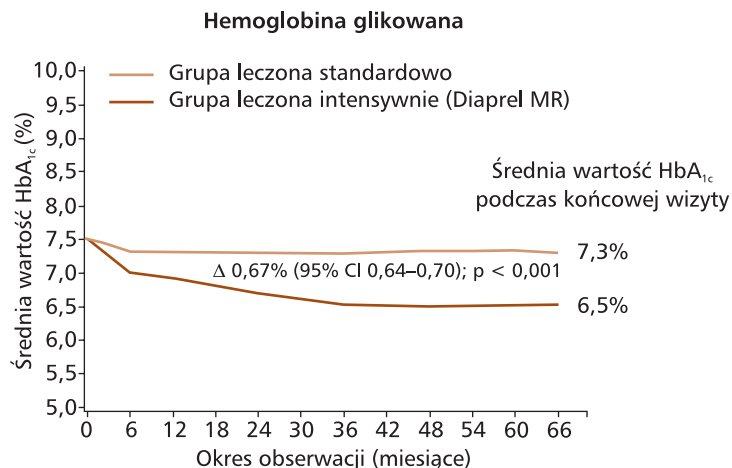
- edukację pacjenta (grupowa lub indywidualna);
- konsultacje dietetyczne;
- kontrolowany wysiłek fizyczny.

W grupie leczonej standardowo wytyczano indywidualne cele terapeutyczne, zgodnie z lokalnymi rekomendacjami, opieka diabetologiczna także miała charakter standardowy (np. częstość wizyt lekarskich). Leczenie cukrzycy nie było ograniczone w zakresie doboru farmakoterapii, z wyjątkiem braku możliwości przyjmowania Diaprelu MR (lekarze prowadzący mogli stosować inne pochodne sulfonylomocznika).

### Dlaczego tak niecierpliwie oczekiwano na wyniki ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE?

Wartość badania klinicznego zależy w dużej mierze od liczby analizowanych chorych; odpowiednio liczna grupa badana zapewnia między innymi właściwą moc statystyczną. Im większa jest badana populacja, tym bardziej wiarygodne są wnioski sformułowane na podstawie badania. ADVANCE jest największą przeprowadzoną dotąd próbą interwencyjną dotyczącą cukrzycy typu 2 — w jej ramach zrandomizowano aż ponad 11 tys. pacjentów. Wartość badania zależy także od tego, ilu chorych poddano pełnej analizie, czyli ilu pacjentów pozostało w badaniu aż do jego zakończenia. Dołożono wszelkich starań, by liczba pacjentów „wypadających” (*drop-out*) z analizy badania ADVANCE była jak najmniejsza.

ADVANCE jest badaniem, w którym analizowano chorych stanowiących populację bardzo reprezentatywną dla cukrzycy typu 2 pod względem wieku, czasu trwania choroby, leczenia, obecności czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Warto zwrócić uwagę, że średni wiek pacjentów wynosił 66 lat. Czy u takich chorych jest możliwe osiągnięcie wyrównania metabolicznego zakładanego w badaniu ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) i utrzymanie go przez 5 lat? Jeżeli tak, to czy pacjenci odniosą korzyści z takiego leczenia, mierzone pojawieniem się/progresją (regresją?) przewlekłych mikro- i makronaczyniowych powikłań choroby, wpływem na śmiertelność? Odpowiedź na to ostatnie pytanie jest szczególnie intrygująca w świetle wyników badania ACCORD. Z kolei odpowiedź na pytania dotyczące wpływu ścisłego wyrównania glikemii na makroangiopatyczne powikłania cukrzycy pozostaje nierozstrzygnięta jeszcze od czasów ogłoszenia wyników badania UKPDS.



Rycina 1. Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w trakcie 66 miesięcy obserwacji w grupie leczonej intensywnie i standardowo

Warto podkreślić, że jednym z przedmiotów analizy jest badanie wpływu wyrównania glikemii na sprawność intelektualną i komfort życia chorych — parametry szczególnie istotne w analizowanej grupie wiekowej.

Wreszcie, ADVANCE jest badaniem, które ma charakter globalny, a wnioski sformułowane na jego podstawie mogą być uniwersalne. W badaniu były reprezentowane 4 kontynenty, 20 krajów i 215 ośrodków.

### Ramię hipoglikemizujące badania ADVANCE — dlaczego do największego badania dotyczącego cukrzycy typu 2 wybrano Diaprel MR?

Podstawą wyboru Diaprelu MR była jego potwierdzona skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, wygoda stosowania (lek podawany 1 × dziennie) i stosunkowo długa obecność na rynku [19]. Ponieważ badanie miało dotyczyć między innymi wpływu wyrównania glikemii na makroangiopatyczne powikłania cukrzycy, dodatkowym argumentem przemawiającym za wyborem Diaprelu MR były wyniki badań dotyczących właściwości antyoksydacyjnych preparatu [20] oraz korzystnego działania na układ sercowo-naczyniowy [21].

### Wyniki ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE

Omówienie wyników badania należy rozpocząć od podkreślenia wielkości analizowanej populacji: z 5571 pacjentów przydzielonych do grupy intensywnie leczonej badanie ukończyło z pełnym 5-letnim okresem obserwacji 4828 chorych (87%); spośród 5569 pacjentów leczonych standardowo badanie ukończyło 4741 (85%). Tak duża grupa

dobrze scharakteryzowanych pacjentów stanowi doskonały materiał do analizy statystycznej [22].

Po średnio 5-letnim okresie obserwacji stężenie HbA<sub>1c</sub> w grupie leczonej intensywnie było istotnie niższe niż w grupie leczonej konwencjonalnie (odpowiednio: 6,5% vs. 7,3%; p < 0,001) (ryc. 1) [22].

Intensywne leczenie cukrzycy, oparte na stosowaniu preparatu Diaprel MR, wiązało się z 10-procentowym zmniejszeniem względnego ryzyka rozwoju wszystkich naczyniowych powikłań cukrzycy (p = 0,01) (ryc. 2).

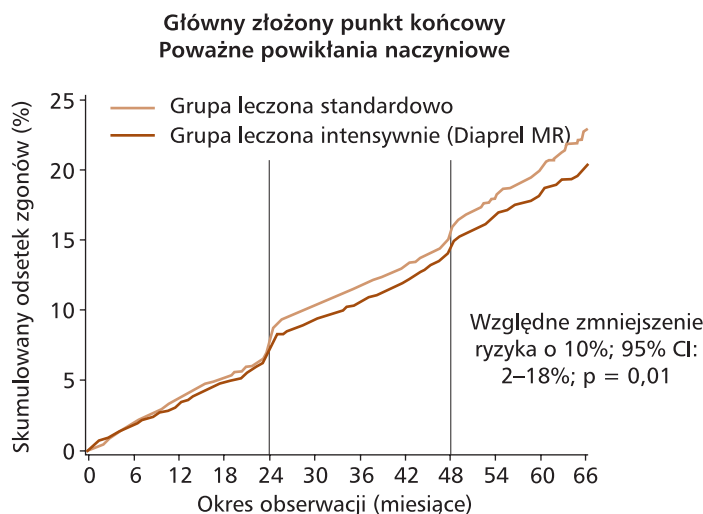
Intensywne leczenie cukrzycy okazało się skuteczniejsze w prewencji mikro- niż makronaczyniowych powikłań choroby (ryc. 3).

Pacjenci leczeni intensywnie cechowali się niższym o 14% ryzykiem rozwoju powikłań mikronaczyniowych (p = 0,01). Intensywna terapia cukrzycy okazała się szczególnie efektywna w prewencji pojawienia się/progresji nefropatii cukrzycowej (zmniejszenie ryzyka o 21%; p = 0,006), w tym zapobieganiu rozwojowi makroalbuminurii (zmniejszenie ryzyka o 30%; p < 0,001).

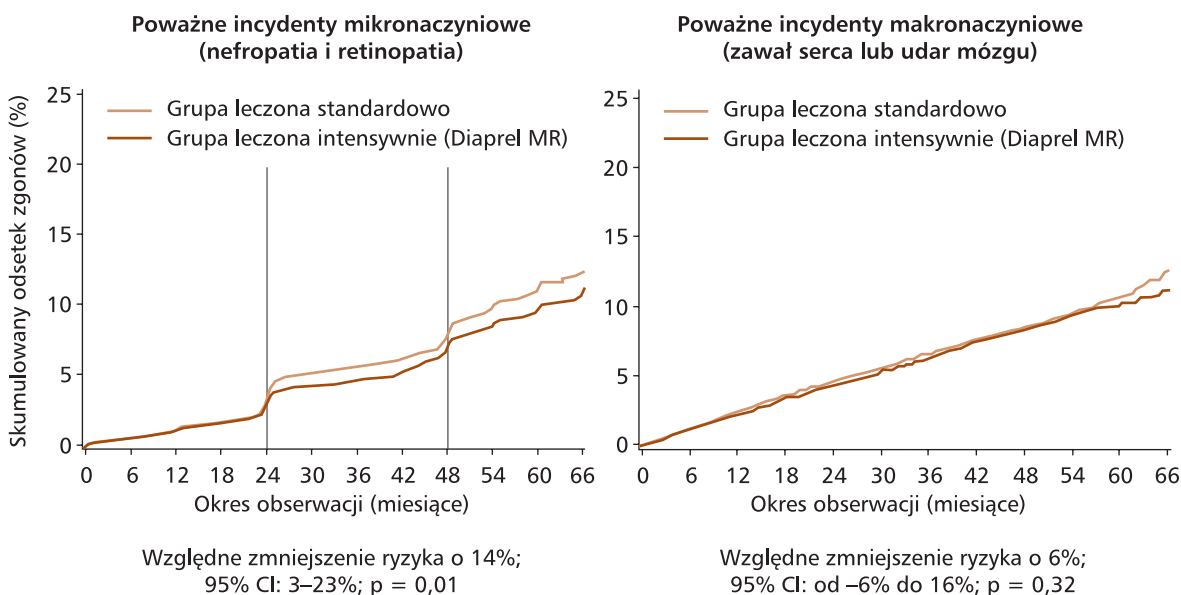
W odniesieniu do makronaczyniowych powikłań cukrzycy, w grupie leczonej intensywnie uzyskano 6-procentowe zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia, nie osiągnięto jednak znamienności statystycznej (p = 0,32) (ryc. 3).

W przeciwieństwie do badania ACCORD, w próbie ADVANCE nie wykazano zwiększonej liczby zgonów w grupie leczonej intensywnie, mimo że uzyskano porównywalne wartości HbA<sub>1c</sub> (ryc. 4).

Uzyskano nawet 7-procentową redukcję całkowitego ryzyka zgonu wśród pacjentów leczonych intensywnie, jednak bez znamienności statystycznej (p = 0,28).



Rycina 2. Ryzyko względne wszystkich naczyniowych punktów końcowych w zależności od zastosowanej terapii



Rycina 3. Intensywne leczenie cukrzycy w programie ADVANCE a mikro- i makronaczyniowe powikłania choroby

Należy podkreślić, że chociaż w grupie leczonej intensywnie średnie skurczowe ciśnienie tętnicze było nieco niższe niż w grupie poddanej standardowej terapii (odpowiednio: 135,5 vs. 137,9 mm Hg;  $p < 0,001$ ), to jednak w przypadku żadnej z przedstawionych powyżej analiz nie zaobserwowano interakcji między interwencją hipotensyjną (ramieniem hipotensyjnym badania ADVANCE) a interwencją hipoglikemizującą w celu osiągnięcia pierwotnych punktów końcowych ( $p > 0,5$  dla wszystkich analiz).

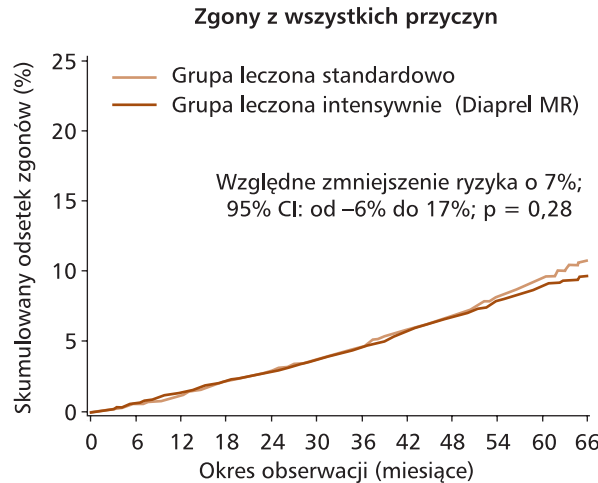
Intensywne leczenie cukrzycy wiązało się z nieco większą liczbą epizodów ciężkiej hipoglikemii, co dotyczyło jednak niewielkiego odsetka pacjentów

— w trakcie 5-letniej obserwacji co najmniej 1 epizod ciężkiego niedocukrzenia wystąpił u 2,7% pacjentów leczonych intensywnie (0,7 epizodu/100 chorych/rok) i u 1,5% chorych leczonych standardowo (0,4 epizodu/100 chorych/rok;  $p < 0,001$ ).

Średnia masa ciała pod koniec badania w grupie intensywnie leczonej była o 0,7 kg wyższa niż w grupie standardowej ( $p < 0,001$ ). Różnica ta z punktu widzenia praktyki klinicznej jest niewielka.

### Podsumowanie

Wyniki badania ADVANCE przyniosły kilka bardzo ważnych rozstrzygnięć związanych z leczeniem cukrzycy typu 2.



Rycina 4. Całkowita śmiertelność w obu badanych grupach programu ADVANCE

Po pierwsze, uzyskano twierdzącą odpowiedź na pytanie, czy w grupie chorych na cukrzycę typu 2 (wyjściowo średni wiek 66 lat) można osiągnąć wyrównanie glikemii zgodne ze standardami głównych towarzystw diabetologicznych, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Co ważne, możliwe jest także utrzymanie zadowalającego wyrównania metabolicznego co najmniej w czasie odpowiadającym okresowi obserwacji w badaniu ADVANCE (ryc. 1). Równolegle uzyskano odpowiedź na pytanie, jak osiągnąć zadowalające wyrównanie glikemii — w tym przypadku w uzyskaniu optymalnej wartości wyrównania kluczowe jest postępowanie wieloczynnikowe, bardziej intensywne leczenie chorych, w tym wdrażanie insulinoterapii (w trakcie wizyty kończącej badanie insulinę stosowało 40,5% pacjentów leczonych intensywnie i 24,1% chorych w grupie leczonej standardowo). Istotna jest informacja, że obniżenie glikemii do rekomendowanego poziomu jest bezpieczne, nie wpływa negatywnie na śmiertelność w grupie chorych leczonych intensywnie, a więc można utrzymać we wszelkiego rodzaju zaleceniach tendencję do obniżania docelowych wartości HbA<sub>1c</sub>. Ważne jest też być może, aby w pełni nie zaprzeczać wynikom badania ACCORD, lecz uwzględnić nieco odmienne cele dla różnych grup pacjentów.

Po drugie, uzyskano wiarygodną informację, że intensywne leczenie cukrzycy z zastosowaniem Diaprelu MR istotnie wpływa na zmniejszenie ryzyka mikronaczyniowych powikłań cukrzycy. Szczególnie skuteczna (30%) była redukcja ryzyka rozwoju proteinurii. Jest to informacja o ogromnym znaczeniu — w ostatnich latach ujawnia się coraz więcej dowodów na to, że pojawienie się proteinurii jest

jednym z najważniejszych czynników zwiększających śmiertelność u chorych na cukrzycę typu 2 [23–26].

Dlaczego w ramach badania ADVANCE nie uzyskano znamienych wyników związanych z ograniczeniem ryzyka makronaczyniowych powikłań cukrzycy? Być może okres obserwacji był zbyt krótki; należy zwrócić uwagę, że krzywe częstości epizodów sercowo-naczyniowych w obu badanych grupach miały tendencję do rozchodzenia się po 60. miesiącu obserwacji (ryc. 3), wykazując trend korzystny dla pacjentów leczonych intensywnie.

Należy się spodziewać, że w najbliższych miesiącach pojawi się wiele dodatkowych analiz opartych na wynikach badania ADVANCE, które ze względu na swoją strukturę i wielkość przebadanej populacji może stać się jednym z najważniejszych badań dotyczących cukrzycy typu 2. Kluczowa będzie odpowiedź na pytanie, czy intensywna interwencja wieloczynnikowa, jak w badaniu STENO-2, przyniesie znamiennej statystycznie poprawę w zakresie makronaczyniowych punktów końcowych. Należy zwrócić uwagę, że zarówno w ramieniu hipotensyjnym, jak i w obecnie opublikowanym ramieniu hipoglikemizującym nie porównano efektów intensywnego leczenia hipotensyjnego oraz standardowej terapii hipoglikemizującej z grupą poddaną konwencjonalnemu leczeniu hipotensyjnemu i intensywnemu postępowaniu hipoglikemizującemu, a także tych grup z pacjentami leczonymi intensywnie w obu ramionach. Uzyskanie odpowiedzi w tak porównanych grupach, co jest zapowiadane w najbliższym czasie, pozwoli ostatecznie wykazać walory pełnego wieloczynnikowego leczenia interwencyjnego zarówno hipotensyjnego, jak i hipoglikemizującego na podstawie dużej liczby badanych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.
2. Franco O.H., Steyerberg E.W., Hu F.B., Mackenbach J., Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1145–1151.
3. Price H.C., Cull C.A., Clarke P.M., Gray A.M., Holman R.R. Life-expectancy in individuals with type 2 diabetes: implications for annuities. *Diabetes* 2007; 56: (supl. 1): A596.
4. Grandy S., Chapman R.H., Fox K.M., SHIELD Study Group. Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 562–568.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31: 596–615.
6. ADA Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2008; 31 (supl. 1).
7. Rydén L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
8. International Diabetes Federation: global guidelines for type 2 diabetes. IDF, Brussels 2005.
9. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. PTD 2008. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9: supl. A.
10. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
11. Stevens R.J., Coleman R.L., Adler A.I., Stratton I.M., Matthews D.R., Holman R.R. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201–207.
12. Hirsh I.B. Piecing the puzzle together: ACCORDing to whom? *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008; 93: 1161–1163.
13. Gaede P., Lund-Andersen H., Parkin H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
14. The ADVANCE collaborative group. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19: 21–28.
15. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
16. Chalmers J., Kengne AP., Joshi R., Perkovic V., Patel A. New insights from ADVANCE. *J. Hypertens. Suppl.* 2007; 25 (supl. 1): S23–S30.
17. Karthikeyan V.J., Bakris G., MacFadyen R.J. The ADVANCE trial: further PROGRESS with HOPE. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 911–913.
18. Duka I., Bakris G.L. Should all patients with type 2 diabetes receive initial combination therapy: an assessment of the ADVANCE trial. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 389–390.
19. Scherthauer G., Grimaldi A., Di Mario U. i wsp. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535–542.
20. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. i wsp. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
21. Monami M., Lamanna C., Marchioni N., Manucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79: 1996–2003.
22. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
23. Wu M.C., Lee W.J., Tschen S.M. i wsp. Predictors of mortality in hospitalized diabetic patients: a 7-year prospective study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 449–454.
24. Bruno G., Merletti F., Barger G. i wsp. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50: 941–948.
25. Tong P.C., Kong A.P., So W.Y. i wsp. Interactive effect of retinopathy and macroalbuminuria on all-cause mortality, cardiovascular and renal end points in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2007; 24: 741–746.
26. de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2007; 27: 172–181.



Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Implikacje kliniczne

## Komentarz do wyników badania ADVANCE i ACCORD

Oczekiwane z dużym zainteresowaniem przez środowisko diabetologiczne wyniki ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE ogłoszono 6 czerwca 2008 roku na Kongresie *American Diabetes Association* w San Francisco (równocześnie ukazała się publikacja wyników w prestiżowym czasopiśmie *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2560–2572).

Wyniki badania ADVANCE potwierdziły, że strategia intensywnej kontroli glikemii ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ), oparta na stosowaniu Diaprelu MR, jest bezpieczna i redukuje ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań naczyniowych o 10%, w tym zwłaszcza nefropatii (o 21%). Biorąc pod uwagę fakt, że u wielu pacjentów nefropatia cukrzycowa prowadzi do zgonów, wyniki te są bardzo istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej. Ponadto rezultaty badania ADVANCE potwierdzają słuszność dążenia do ściślej kontroli glikemii zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego ( $HbA_{1c}$  od  $\leq 6,5\%$  do  $\leq 6,1\%$ ).

W badaniu ADVANCE nie uzyskano znamiennej różnicy w zmniejszeniu powikłań makronaczyniowych, mimo że zaobserwowano pozytywny trend (12%) w redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że przedłużona obserwacja pacjentów (> 5 lat), podobnie jak w badaniu STENO-2, mogłaby przynieść istotną różnicę. Obecnie można podsumować, że w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym bardzo istotne wydaje się wieloczynnikowe leczenie cukrzycy, uwzględniające wyrównanie glikemii, ciśnienia tętniczego oraz gospodarki lipidowej.

Chociaż cukrzyca zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w badaniach klinicznych (np. UKPDS) nie dowiedziono wyraźnego związku między redukcją  $HbA_{1c}$  a zmniejszeniem powikłań makronaczyniowych. W przypadku powikłań ze strony

małych naczyń wykazano ścisły związek zmniejszenia powikłań mikronaczyniowych z redukcją  $HbA_{1c}$ .

W przeciwieństwie do badania ACCORD, w próbie ADVANCE nie stwierdzono w grupie intensywnie leczonej zwiększonej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, mimo że w obu badaniach uzyskano porównywalne wartości  $HbA_{1c}$  (6,4% ACCORD vs. 6,5% ADVANCE). Autorzy komentarza (*Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE*), który ukazał się w czerwcowym wydaniu NEJM, wskazują na istotne różnice w strategii intensywnego leczenia cukrzycy między tymi dwoma badaniami.

Jak sugerują autorzy komentarza, zwiększona liczba zgonów w grupie intensywnie leczonej w badaniu ACCORD może się wiązać ze zbyt gwałtownym obniżeniem  $HbA_{1c}$  z 8,1% do 6,7% (1,4% w ciągu 4 miesięcy), czyli zbyt dużą intensyfikacją leczenia i większym ryzykiem hipoglikemii. Warto podkreślić, że w badaniu ACCORD możliwe było stosowanie różnych schematów obniżania hiperglikemii (thiazolidinediony, metformina, glimepiryd, insulina), aby osiągnąć bardzo restrykcyjny cel leczenia ( $HbA_{1c} < 6\%$ ). W odróżnieniu od badania ACCORD, w projekcie ADVANCE jasno określono schemat intensyfikacji cukrzycy ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ), opierając go na stosowaniu Diaprelu MR w monoterapii (każdy pacjent w grupie intensywnie leczonej otrzymywał Diaprel MR). Warto podkreślić, że w badaniu ACCORD stosowano znacznie więcej thiazolidinedionów (90% w grupie intensywnie leczonej ACCORD vs. 17% w grupie intensywnie leczonej ADVANCE). Również w badaniu ACCORD zanotowano znamienne przyrost masy ciała (średni wzrost o 3,5 kg; u 27% — o 10 kg) związany ze stosowaniem insuliny czy roziglitazonu. Średnia masa ciała pod koniec badania w grupie intensywnie leczonej była o 0,7 kg wyższa niż w grupie

standardowej ( $p < 0,001$ ). Różnica ta z punktu widzenia praktyki klinicznej jest niewielka.

Dlatego też bardzo ważne w codziennej praktyce jest to, że w przypadku różnych pacjentów, zależnie od wieku, wyjściowych wartości  $HbA_{1c}$ , stopnia zaawansowania przewlekłych powikłań, należy ustalać zróżnicowane cele wyrównania cukrzycy. Ponadto, istnieje coraz więcej dowodów, że u różnych pacjentów należy stosować odmienną „tatykę” czy też dynamikę obniżania wartości glikemii. Wydaje się, że obecnie — gdy już jest ugruntowane znaczenie obniżania glikemii i istnieją skuteczne narzędzia jej normalizacji — powstaje nowe, niespodziewane wyzwanie — w jaki sposób i w jakim tempie bezpiecznie obniżyć glikemię.

Podsumowując, w badaniu ADVANCE — jako w pierwszym i jak dotąd jedynym — wykazano w dużej grupie pacjentów korzyści intensywnej kontroli glikemii w zakresie obniżania  $HbA_{1c}$  do wartości mniejszej lub równej 6,5%. Intensywna kontrola glikemii oparta na preparacie Diaprel MR jest bezpieczna i chroni pacjenta przed ciężkimi powikłaniami (redukcja wszystkich powikłań naczyniowych cukrzycy o 10%, w tym nefropatii o 21%, makroal-

buminurii o 30%). Warto przypomnieć, że niewydolność nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej jest przyczyną zgonów u 1 na 5 chorych na cukrzycę typu 2. Siłą badania ADVANCE jest duża liczba pacjentów (11 400) z 20 krajów na całym świecie oraz reprezentatywność tej populacji. Przekładając wyniki tego największego badania dotyczącego cukrzycy typu 2 na codzienną praktykę, warto podkreślić, że w zapobieganiu powikłaniom makronaczyniowym tej choroby istotne jest wieloczynnikowe leczenie, w tym wyrównanie glikemii, ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej. Najprawdopodobniej wkrótce zostaną opublikowane wyniki porównujące ramiona hipoglikemizujące i hipotensyjne o różnej intensywności, co pozwoli w pełni ustalić znaczenie leczenia wieloczynnikowego w cukrzycy typu 2.

#### PIŚMIENNICTWO

ADVANCE Collaborative Group. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2560–2572.

ACCORD. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2545–2559.

Gaede P. STENO-2. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 580–591.

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. PTD 2008. Diabetologia Praktyczna 2008; 9: supl. A.