

Stanowisko *American Diabetes Association*

Znaczenie badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, supl. A, S28-S32

Cukrzyca jest zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się przede wszystkim podwyższoną glikemią i występowaniem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz małych naczyń. Powikłania te w istotny sposób zwiększają chorobowość oraz śmiertelność związaną z cukrzycą oraz obniżają jakość życia. Cukrzyca typu 1 stanowi około 10% wszystkich przypadków, a przeżycie pacjentów jest całkowicie zależne od podaży egzogennej insuliny. Występująca znacznie częściej cukrzyca typu 2 dotyczy 90% chorych, a charakteryzuje ją występowanie niedoboru insuliny i/lub insulinooporności.

Już na początku stulecia sugerowano istnienie związku między podwyższonymi wartościami glikemii a występowaniem powikłań. Jednak dopiero w ciągu ostatnich 30 lat wyniki badań eksperymentalnych oraz klinicznych pozwoliły stwierdzić bezpośrednią zależność między hiperglikemią a rozwojem powikłań cukrzycy [1]. W niektórych z tych badań wykazano również, że leczenie powodujące obniżenie glikemii zmniejsza ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej, nefropatii oraz neuropatii.

Należy również wspomnieć o badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [2] oraz o podobnym (choćby mniejszym) badaniu *Stocholm Diabetes Intervention Study* [3]. Obie próby jednoznacznie wykazały, że w cukrzycy typu 1 obniżanie glikemii opóźniało występowanie oraz spowalniało progresję powikłań z grupy mikroangio-

patii. Zmniejszenie ryzyka w zależności od rodzaju powikłania wynosiło 35–75%. Analizy wtórne wykazały istnienie silnego związku między ryzykiem rozwoju tych powikłań a długotrwałą obecnością wysokich wartości glikemii. Ponadto nie ustalono wartości progowej glikemii, czyli obserwowano ciągłą redukcję ryzyka występowania powikłań w miarę zbliżania się glikemii do wartości prawidłowych. W badaniu DCCT poprawa wyrównania glikemii wiązała się również ze zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych, ale różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Być może wynikało to z faktu, że badana populacja obejmowała osoby młode, u których wskaźniki występowania incydentów sercowo-naczyniowych były bardzo niskie.

Wyniki wielu obserwacji wskazują również na istnienie zależności między wyrównaniem glikemii a występowaniem powikłań u chorych na cukrzycę typu 2. Dotychczas przeprowadzono tylko trzy randomizowane badania z grupą kontrolną, w których podjęto próbę oceny korzystnego wpływu obniżenia glikemii na występowanie powikłań. Pierwszym z nich było badanie *University Group Diabetes Program* (UGDP), w którym wykazano brak korzyści wyrównania glikemii u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [4]. W badaniu tym uczestniczyło jednak tylko 200 chorych w każdej z grup terapeutycznych, ocena stężenia HbA_{1c} jako miary przewlekłej hiperglikemii nie była możliwa, a różnica w wartościach glikemii na czczo pomiędzy grupą pacjentów leczonych najbardziej intensywnie a pozostałymi grupami wynosiła tylko około 30 mg/dl (1,7 mmol/l). Należy wspomnieć, że podczas trwania badania UGDP zaobserwowano, że stosowanie leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika (tolbutamid) oraz biguanidu (fenformina) wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-

Publikacja została zaakceptowana przez Komitet Wykonawczy Rady Redakcyjnej ADA, wrzesień 1998

Copyright © 2003 by *American Diabetes Association, Inc.*
ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, supl. A, A37-A44

Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska

Wydanie polskie: Via Medica

-naczyniowych. Po opublikowaniu wyników UGDP w 1970 roku powstały wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa stosowania doustnych leków obniżających glikemię.

Dopiero niedawno opublikowano wyniki kolejnej próby z grupą kontrolną dotyczącą cukrzycy typu 2 [5]. Badaniem objęto 110 szczupłych Japończyków. Wykazało ono, że wielokrotne wstrzyknięcia insuliny zapewniały lepsze wyrównanie glikemii ($HbA_{1c} = 7,1\%$) w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym ($HbA_{1c} = 9,4\%$) i powodowało znaczną redukcję powikłań z grupy mikroangiopatii. Stwierdzono podobny stopień zmniejszenia ryzyka jak w badaniu DCCT, co potwierdza hipotezę, że wyrównanie glikemii jest ważne w obu typach cukrzycy.

Trzecią próbę kliniczną w cukrzycy typu 2 stanowiło badanie pilotażowe, w którym 153 mężczyzn przydzielono losowo do grupy leczonej intensywnie lub konwencjonalnie [6]. Pomimo 2-procentowej bezwzględnej różnicy w stężeniach HbA_{1c} między grupami, nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych (po skorygowaniu względem podstawowych parametrów w momencie rekrutacji) w okresie obserwacji wynoszącym tylko 27 miesięcy.

Oprócz rezultatów powyższych obserwacji, dostępne są już także wyniki największego i najdłuższego badania obejmującego chorych na cukrzycę typu 2, jakie kiedykolwiek przeprowadzono [7–10]. Do badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) włączono 5102 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii w latach 1977–1991. Okres obserwacji wynosił średnio 10 lat, a celem badania była odpowiedź na następujące pytania:

- 1) Czy intensywne farmakologiczne obniżanie glikemii przynosi wymierne korzyści kliniczne (czyli redukcję występowania powikłań z grupy mikro- i makroangiopatii)?
- 2) Czy stosowanie różnych leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, biguanidów (metformina) lub insuliny przynosi korzyści kliniczne przypisane do rodzaju leku, czy też wpływa niekorzystnie?

Dodatkowo pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przydzielono losowo do grupy intensywnej lub mniej intensywnej terapii nadciśnienia, aby ocenić korzyści wynikające z obniżenia ciśnienia tętniczego oraz stwierdzić występowanie szczególnych korzyści terapeutycznych wynikających ze stosowania leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (kaptopryl) lub z grupy leków β -adrenolitycznych (atenolol).

Najważniejsze wyniki i wnioski z badania UKPDS

- Na podstawie wyników UKPDS stwierdza się, że obniżanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą intensywnej terapii, podczas której mediana HbA_{1c} wynosiła 7% w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (mediana HbA_{1c} 7,9%) korzystnie wpływa na retinopatię, nefropatię oraz prawdopodobnie neuropatię. Całkowity wskaźnik częstości powikłań z grupy mikroangiopatii obniżył się o 25%.
- Powyższe wyniki stanowią kolejny dowód, że hiperglikemia wywołuje albo w istotny sposób przyczynia się do wystąpienia tych powikłań. Epidemiologiczna analiza danych z badania UKPDS wykazała istnienie ciągłego związku między ryzykiem mikroangiopatii a glikemią — obniżenie stężenia HbA_{1c} o 1 punkt procentowy (np. z 9% do 8%) powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań o 35%.
- Wyniki te potwierdzają możliwość istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań nawet w warunkach hiperglikemii przy stężeniach $HbA_{1c} < 8\%$. Nie stwierdzono istnienia wartości progowej glikemii powyżej prawidłowych wartości glikemii (tj. $HbA_{1c} > 6,2\%$) dla żadnej z klinicznych postaci mikroangiopatii.
- Przedstawione wyniki potwierdzają wcześniejsze wnioski, że obniżanie glikemii jest korzystne. Wnioski te sformułowano na podstawie badań obserwacyjnych, anatomopatologicznych, trzech randomizowanych badań klinicznych: DCCT, *Stockholm Diabetes Intervention Study* oraz badania japońskiego.
- Nie obserwowano istotnego wpływu obniżenia glikemii na powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono jedynie 16-procentową redukcję (nieznamienną statystycznie, $p = 0,052$) łącznego ryzyka śmiertelnego i niezakończonego zgonem zawału serca oraz nagłego zgonu.
- Analiza epidemiologiczna wykazała istnienie zależności typu ciągłego między ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych a glikemią — na każdy punkt procentowy obniżenia stężenia HbA_{1c} (np. z 9% do 8%) obserwowano 25-procentową redukcję zgonów związanych z cukrzycą, 7-procentową redukcję zgonów ze wszystkich przyczyn oraz 18-procentową łączną redukcję zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem. Tutaj również nie stwierdzono istnienia wartości progowej glikemii poza zakresem wartości prawidłowych.

- Najwyższa roczna średnia występowania poważnych incydentów hipoglikemii wynosiła 2,3% pacjentów w ciągu roku w grupie chorych leczonych insuliną.
- Badanie wykazało, że obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (do wartości średniej wynoszącej < 144/82 mm Hg) istotnie zmniejszyło częstość udarów mózgu, zgonów związanych z cukrzycą, przypadków niewydolności krążenia, powikłań z grupy mikroangiopatii oraz utraty wzroku.
- Analiza epidemiologiczna wykazała istnienie zależności typu ciągłego między ryzykiem wystąpienia wymienionych powyżej powikłań a wartością ciśnienia skurczowego krwi. Nie stwierdzono istnienia wartości progowej dla tych powikłań powyżej wartości ciśnienia skurczowego wynoszącej 130 mm Hg.
- Poniżej przedstawiono (w formie pytań i odpowiedzi) wyniki UKPDS oraz ich znaczenie dla leczenia cukrzycy typu 2. Dyskusja ta odzwierciedla również stanowisko *American Diabetes Association* dotyczące wyników UKPDS.

PYTANIE 1: Jak przeprowadzono badanie UKPDS?

Schemat badania UKPDS został wyraźnie określony; opierał się on na opracowanych wcześniej protokołach z odpowiednią randomizacją pacjentów. Badania laboratoryjne oraz kliniczne przeprowadzono za pomocą powszechnie akceptowanych metod, a wszystkie kryteria zakończenia badania odpowiednio udokumentowano. Duża liczba pacjentów oraz heterogeniczność badanej grupy stanowią gwarancję, że wyniki badania można odnosić do populacji Stanów Zjednoczonych obejmującej zarówno mężczyzn, jak i kobiety z cukrzycą typu 2.

Początkowo badanie UKPDS zaplanowano jako prostą randomizowaną próbę kliniczną porównującą wpływ intensywnego leczenia za pomocą czterech rodzajów monoterapii i leczenia wyłącznie dietą na powikłania sercowo-naczyniowe oraz mikroangiopatię w cukrzycy typu 2. Trzy zasadnicze sposoby farmakoterapii za pomocą jednego leku obejmowały stosowanie chlorpropamidu, gliburydu oraz insuliny. W podgrupie pacjentów z nadwagą monoterapię metforminą porównano z leczeniem w grupie kontrolnej oraz trzema pozostałymi sposobami monoterapii farmakologicznej.

Głównym przedmiotem badania była ocena rzeczywistych korzyści wynikających z obniżenia glikemii. Dlatego celem terapii we wszystkich grupach intensywnie leczonych farmakologicznie było osiągnięcie glikemii na czczo < 6,0 mmol/l (108 mg/dl),

a w grupie leczonej konwencjonalnie za pomocą samej diety — glikemii na czczo < 15 mmol/l (270 mg/dl). Przyjęto dużą różnicę glikemii, aby uzyskać wyraźne rozróżnienie obu grup w celu oceny głównej hipotezy. Stwierdzono jednak, że żaden z leków stosowanych w monoterapii nie pozwala osiągnąć założonego celu intensywnego leczenia, dlatego istniało ryzyko, że nie uda się uzyskać odpowiedniej różnicy glikemii w porównaniu z grupą kontrolną. Z tego powodu wprowadzono terapię skojarzoną, łącząc insulinę lub metforminę z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika, jak również kwalifikowano pacjentów do innych grup farmakoterapii. Ostatecznie, bazując na „analizie zgodnej z zamiarem leczenia”, zasadniczego porównania dokonano między grupą poddaną terapii intensywnej (obecnie obejmującą wszystkich pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy leczenia insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika) a grupą leczoną konwencjonalnie złożoną z pacjentów zakwalifikowanych do leczenia samą dietą.

Należy zauważyć, że grupa leczona dietą także mogła być niejednorodna. Kiedy u chorych z tej grupy glikemia przekraczała 15 mmol/l (270 mg/dl), leczono ich takimi samymi lekami jak chorych z innych grup. Ostatecznie 80% osób z grupy leczonej początkowo samą dietą wymagało zastosowania jednego lub więcej leków stosowanych w grupach pacjentów, dla których mieli stanowić grupę kontrolną. Zatem ocenę wszystkich efektów w każdej z grup farmakoterapii mogło zaburzyć przenoszenie pacjentów pomiędzy grupami, co utrudniało wyróżnienie specyficznego wpływu poszczególnych leków. Przykładowo, w czasie wszystkich osobołat leczenia w grupie kontrolnej tylko u 58% leczenie samą dietą było wystarczająco skuteczne, 25% leczono lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami, 12% otrzymywało metforminę, a 15% insulinę. W podgrupie pacjentów otyłych podawano metforminę w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przez 82% osobołat przydzielonych do takiego leczenia oraz przez 10% osobołat u chorych otyłych z grupy kontrolnej.

Z kolei przechodzenie z grupy do grupy powoduje, że ostateczne różnice w skuteczności, obserwowane między grupami leczonymi intensywnie i konwencjonalnie, stają się jeszcze wyraźniejsze. Niemniej jednak częstość zmian grupy terapeutycznej zmniejsza zaufanie autorów do obserwowanej lub niestwierdzanych różnic między poszczególnymi lekami. Należy zauważyć, że zasadnicza analiza przeprowadzona w UKPDS jest taka sama jak w DCCT.

W obu próbach leczenie intensywne — którego celem było osiągnięcie glikemii zbliżonej do wartości prawidłowych za pomocą wszystkich niezbędnych środków — porównywano z leczeniem konwencjonalnym.

PYTANIE 2: W jaki sposób badanie UKPDS przyczyniło się do zrozumienia biologii powikłań cukrzycy?

Badanie UKPDS potwierdziło oraz dostarczyło nowych dowodów hipotezy, że hiperglikemia oraz jej konsekwencje są zasadniczą przyczyną występowania mikroangiopatii w cukrzycy. Zakres zmiany ryzyka wystąpienia późnych incydentów z grupy mikroangiopatii w badaniu UKPDS był zbliżony do obserwowanego dla wczesnych incydentów z grupy mikroangiopatii w DCCT. Wskazuje to, że hiperglikemia ma działanie toksyczne niezależnie od tego, czy występuje u osób młodych, czy starszych i niezależnie od jej przyczyny.

Za pomocą analizy epidemiologicznej w badaniu UKPDS wykazano, że powikłania sercowo-naczyniowe wiązały się z występowaniem hiperglikemii w sposób podobny do związku obserwowanego między mikroangiopatią a hiperglikemią. Jednak w UKPDS nie udowodniono ostatecznie, że intensywne leczenie, które powodowało obniżenie glikemii, zmniejsza ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Zatem rola hiperglikemii w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych nie jest całkiem jasna.

PYTANIE 3: Do jakich wartości glikemii oraz ciśnienia tętniczego należy dążyć u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wyników badania UKPDS?

Mediany stężeń HbA_{1c} osiągnięte zarówno w grupie leczonej konwencjonalnie (7,9%), jak i w grupie poddanej terapii intensywnej (7,0%) są niższe od obecnego średniego stężenia HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 w Stanach Zjednoczonych (ok. 8,5–9%). Prawdopodobnie różnice te odzwierciedlają fakt, że do badania UKPDS włączano pacjentów w chwili rozpoznania, podczas gdy stężenia HbA_{1c} uzyskiwane w ogólnej populacji określono u chorych o różnym czasie trwania cukrzycy.

Istotną redukcję powikłań uzyskano w grupie leczonej intensywnie, w której obniżono stężenie HbA_{1c} do mediany wynoszącej 7,0% w ciągu 10 lat w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie, gdzie mediana HbA_{1c} była równa 7,9%. Ponadto analiza epidemiologiczna nie wykazała istnienia jakiegokolwiek proggu glikemii powyżej prawidłowe-

go stężenia HbA_{1c} wynoszącego 6,2%. Dlatego wyniki badania UKPDS zobowiązują do podejmowania próby tak intensywnego obniżania glikemii, aby osiągnąć wartości jak najbardziej zbliżone do prawidłowych.

Wyniki badania UKPDS wskazują również, że intensywne leczenie nawet łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego jest korzystne. Ponadto obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych zmniejszyło liczbę powikłań. Dlatego ciśnienie tętnicze należy utrzymywać poniżej 130/85 mm Hg, czyli w granicach zalecanych wcześniej przez *American Diabetes Association* oraz inne gremia.

PYTANIE 4: Jakie ryzyko wiąże się z intensywnym leczeniem hiperglikemii oraz nadciśnienia tętniczego?

W badaniu UKPDS przy osiągniętych wartościach glikemii u niewielkiego odsetka chorych wystąpiły poważne incydenty hipoglikemii niezależnie od sposobu leczenia. Podczas 27 000 pacjentolat intensywnej terapii tylko 1 pacjent zmarł z powodu hipoglikemii. Zatem ryzyko hipoglikemii nie powinno zniechęcać do terapii zakładającej osiągnięcie stężeń HbA_{1c} zbliżonych do prawidłowych.

Jak wspomniano wcześniej, wyniki badania UGDP wzbudziły obawy, że leczenie pochodnymi sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonów. Jednak w UKPDS nie stwierdzono zwiększenia wskaźnika zawałów serca lub zgonów związanych z cukrzycą, gdy porównano grupę pacjentów leczonych intensywnie pochodnymi sulfonilomocznika z grupą chorych poddanych terapii konwencjonalnej.

Wyniki niektórych, ale nie wszystkich, prowadzonych wcześniej badań obserwacyjnych sugerują, że wartości insulinemii mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Jednak w badaniu UKPDS nie wykazano zwiększenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych lub śmiertelności u chorych przydzielonych do terapii insuliną, mimo że insulinemia na czczo była u nich wyższa niż u osób leczonych konwencjonalnie. Zatem korzystny wpływ intensywnego obniżania glikemii za pomocą insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika przewyższa potencjalne ryzyko.

PYTANIE 5: Jakie różnice obserwowano między poszczególnymi sposobami intensywnej terapii?

W głównym badaniu nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do powikłań cukrzycy lub incydentów sercowo-naczyniowych pomiędzy grupą

leczoną insuliną a grupą leczoną pochodnymi sulfonilomocznika. Prawdziwość tego stwierdzenia można jednak częściowo podważyć przez fakt częstych zmian grup terapeutycznych oraz dodatkowego leczenia wprowadzanego, aby osiągnąć założone cele terapii. Pacjenci przydzieleni do grupy leczonej pochodnymi sulfonilomocznika otrzymywali te leki przez 80% czasu (ułamek z tej liczby chorych leczono metodami alternatywnymi), a osoby zakwalifikowane do grupy przyjmującej insulinę leczono w ten sposób przez około 75% czasu. Warto ponownie podkreślić, że nie obserwowano zwiększenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonów podczas terapii insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, chociaż oba leki powodowały większy przyrost masy ciała i wyższe wartości insulinemii niż leczenie konwencjonalne. Ta obserwacja dodatkowo potwierdza hipotezę, że insulina nie sprzyja występowaniu zdarzeń związanych z miażdżycą, a pochodne sulfonilomocznika nie powodują zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W związku z tym lekarze, którzy obawiali się ryzyka wystąpienia tych poważnych objawów ubocznych, nie powinni ograniczać stosowania tych leków, ponieważ działanie obniżające glikemię przynosi wiele istotnych korzyści, takich jak zachowanie wzroku.

PYTANIE 6: Jakie było znaczenie oraz wyniki leczenia metforminą w UKPDS?

To zagadnienie wymaga osobnego omówienia z powodu różnych sposobów stosowania metforminy oraz sprzecznych wyników obserwowanych w poszczególnych przypadkach. Początkowy plan badania UKPDS obejmował przydzielenie otyłych chorych do grupy leczonej metforminą lub do innych grup intensywnej czy też konwencjonalnej terapii. U pacjentów od początku zakwalifikowanych do grupy intensywnie leczonej metforminą obserwowano mniejsze ryzyko złożonych kryteriów oceny związanych z cukrzycą, zgonów związanych z cukrzycą, zgonów z wszystkich przyczyn oraz zawału serca niż u chorych leczonych konwencjonalnie. Ryzyko powyższych zdarzeń było istotnie obniżone — o około 1/3 ($p < 0,0023-0,017$). W porównaniu z korzystnym wpływem metforminy na schorzenia układu sercowo-naczyniowego leczenie insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika nie spowodowało redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią konwencjonalną, której poddano chorych otyłych. Ta różnica między lekami może się wiązać z brakiem przyrostu masy ciała podczas leczenia metforminą i/lub pewnym korzystnym wpływem metforminy na zespół insulinooporności. Co ciekawe,

nie obserwowano istotnej redukcji powikłań w zakresie mikroangiopatii w grupie otyłych pacjentów leczonych intensywnie metforminą lub insuliną w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Ten brak zgodności oraz zamienne stosowanie leków pomiędzy grupami, jak również mniejsza liczba osób w podgrupach, stwarza niepewność w kwestii całkowitego korzystnego wpływu metforminy u otyłych chorych.

W późniejszej fazie badania 537 pacjentów otyłych oraz z prawidłową masą ciała, początkowo zakwalifikowanych do leczenia pochodnymi sulfonilomocznika, u których nie osiągnięto założonych wartości glikemii, przydzielono losowo do dalszego leczenia tylko tą grupą leków lub też do leczenia skojarzonego z metforminą. W tej części badania „analiza zgodna z zamiarem leczenia” wykazała, że w grupie poddanej terapii skojarzonej wystąpił 96-procentowy wzrost częstości zgonów związanych z cukrzycą ($p < 0,039$) i 60-procentowy wzrost częstości zgonów z wszystkich przyczyn ($p < 0,041$) w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do grupy kontynuującej przyjmowanie maksymalnych dawek pochodnych sulfonilomocznika. Jednak, aby utrzymać glikemię na czczo < 15 mmol/l (270 mg/dl) oraz uniknąć objawów hiperglikemii, 25% chorych z grupy przydzielonej początkowo do leczenia wyłącznie pochodnymi sulfonilomocznika wymagało dodania metforminy. Ponadto ze względu na brak grupy kontrolnej przyjmującej placebo oraz brak możliwości przeprowadzenia badania metodą ślepej próby, wyniki te można kwestionować.

W celu ustalenia znaczenia korzystnego działania metforminy u otyłych pacjentów oraz działań niepożądanych stwierdzanych po dołączeniu metforminy do terapii maksymalną dawką pochodnych sulfonilomocznika, wyniki obu części badania połączone w metaanalizie. Autorzy uważają, że to podejście analityczne nie wyjaśnia rozbieżności w ocenach leczenia metforminą i nie dostarcza niezbitych dowodów bezpiecznego stosowania połączenia tych dwóch grup leków, ale też nie świadczy o tym, że łączne stosowanie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika stwarza jakiegokolwiek zagrożenie.

Jeżeli istnieje specyficzny mechanizm wzajemnie niekorzystnego oddziaływania tych grup leków, można to jednoznacznie stwierdzić po przeprowadzeniu nowego właściwie zaplanowanego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo. Dopóki nie zostanie przeprowadzone takie badanie, nie zaleca się wprowadzania żadnych zmian w obowiązujących zaleceniach dotyczących stosowania metforminy w monoterapii lub też w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

PYTANIE 7: Jakie były skutki obniżania ciśnienia tętniczego?

„Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego”, którą osiągnięto w badaniu UKPDS, spowodowała istotną redukcję praktycznie wszystkich powikłań z grupy mikroangiopatii oraz ze strony układu sercowo-naczyniowego, redukcja ryzyka mieściła się w granicach 24–56%. Redukcja dotycząca występowania zawału serca nie była znamienna — 21% ($p = 0,13$). Rodzaj i liczba niekorzystnych objawów ubocznych obserwowanych w grupie „ściślej kontroli ciśnienia tętniczego” (średnio 144/82 mm Hg) lub „mniej ściślej kontroli ciśnienia tętniczego” (średnio 154/87 mm Hg) nie różniły się od opisywanych w literaturze.

W badaniu UKPDS porównano również leczenie hipotensyjne za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny z terapią lekiem β -adrenolitycznym. Skuteczność hipotensyjna obu leków była zbliżona, ale kontrola ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej lek β -adrenolityczny była nieco lepsza (o 1 mm Hg ciśnienia skurczowego oraz 2 mm Hg ciśnienia rozkurczowego). Nie wykazano różnic między lekami pod względem każdego z ocenianych parametrów, łącznie ze zgonami związanymi z cukrzycą, zawałem serca oraz wszystkimi kryteriami oceny z grupy mikroangiopatii. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zakresie mikroalbuminurii lub proteinurii. Jednak z powodu niskiej częstości nefropatii w badanej populacji nie jest pewne, czy liczba zdarzeń była wystarczająca, aby stwierdzić ochronny wpływ któregośkolwiek z leków na progresję nefropatii. Autorzy zaobserwowali, że oba leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego są jednakowo skuteczne i bezpieczne, i można je stosować z równie korzystnym skutkiem w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2.

Zarówno chorzy, u których kontrolowano glikemię w sposób konwencjonalny, jak i intensywny odnosili jednakowe korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego, podobnie chorzy, u których stosowano ścisłą i mniej ścisłą kontrolę nadciśnienia tętniczego odnosili jednakowe korzyści z obniżania glikemii. Zatem, kiedy jednocześnie występuje hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze niezbędne jest ich intensywne leczenie. Można się spodziewać, że nastąpi kumulacja redukcji powikłań z grupy mikroangiopatii oraz powikłań sercowo-naczyniowych.

PYTANIE 8: Czy dążenie do ścisłego wyrównania glikemii jest przeciwwskazane w jakiegokolwiek grupie chorych na cukrzycę typu 2?

Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się zwykle w wieku, gdy prawdopodobieństwo występowania dodatko-

wych schorzeń wzrasta. Współistnienie takich chorób, jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia może powodować, że zarówno sami chorzy, jak i lekarze kładą nacisk na leczenie przede wszystkim jednego z tych zaburzeń. W większości wypadków może być inaczej, a wyniki UKPDS potwierdzają przesłanki, że możliwe jest poświęcenie takiej samej uwagi leczeniu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.

U starszych chorych na cukrzycę oczekiwany czas przeżycia od chwili rozpoznania cukrzycy jest krótszy z powodu ich wieku oraz ryzyka lub obecności schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Twierdzono, że odległe korzyści wynikające z wyrównania glikemii są mniejsze z powodu występujących wcześniej powikłań innych schorzeń. Jednak ponieważ w UKPDS pacjenci zakwalifikowani do badania byli w wieku odpowiadającym średniemu wiekowi chorych w chwili rozpoznania cukrzycy w Stanach Zjednoczonych, biorąc pod uwagę wyniki UKPDS, intensywne leczenie w celu prewencji powikłań cukrzycy od momentu rozpoznania jest uzasadnione. Dodatkowo, ponieważ badanie UKPDS potwierdziło, że u znacznego odsetka chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą (ok. 50%) stwierdza się już występowanie powikłań, tym bardziej uzasadnione jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie intensywnego leczenia.

Należy również zauważyć, że niewydolność nerek występuje znacznie częściej w Stanach Zjednoczonych niż w Wielkiej Brytanii ze względu na większą liczbę mniejszości etnicznych, u których cukrzyca typu 2 pojawia się w młodszym wieku, a wyrównanie cukrzycy jest gorsze. U członków niektórych grup etnicznych w Stanach Zjednoczonych może również istnieć predyspozycja genetyczna do występowania chorób nerek. Ponieważ w badaniu UKPDS stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań nerkowych oraz ryzyka ich progresji, wyniki te są szczególnie ważne w prewencji nefropatii cukrzycowej w populacji Stanów Zjednoczonych.

PYTANIE 9: Czy wyniki osiągnięte w badaniu UKPDS można uzyskać u większości chorych na cukrzycę?

Zarówno teoretycznie, jak i praktycznie odpowiedź brzmi: tak. Chociaż UKPDS było naukowym badaniem klinicznym, chorych kwalifikowano i leczono w różnych ośrodkach. Osoby prowadzące badanie i kierujące leczeniem dysponowały rozległą wiedzą na temat cukrzycy, ale program terapii nie był bardzo skomplikowany. Na początku u chorych przydzielonych do badania średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło 9,1%. W grupie leczonej konwencjonalnie w okresie 10 lat osiągnięto stężenie HbA_{1c} , którego mediana wynosiła 7,9%, a w grupie leczonej inten-

sywnie za pomocą powszechnie dostępnych leków hipoglikemizujących — stężenie HbA_{1c}, którego mediana wynosiła 7,0%. Być może najważniejszym elementem leczenia, warunkującym sukces, było trwałe utrzymanie takich stężeń.

Należy pamiętać, że wraz z czasem trwania cukrzycy typu 2 wzrasta glikemia — taką tendencję stwierdzano w UKPDS, zarówno w grupie leczonej intensywnie, jak i konwencjonalnie. Możliwości zapobiegania lub choćby opóźniania tego procesu zwiększają ostatnio wprowadzone nowe leki hipoglikemizujące, które nie były jeszcze dostępne, kiedy trwało badanie UKPDS. Zarówno sukces, jak i trudności UKPDS powinny stanowić bodziec do dalszego rozwoju nowych sposobów terapii, za pomocą których można będzie skuteczniej leczyć hiperglikemię w przebiegu cukrzycy typu 2.

PYTANIE 10: Czy są jeszcze nierozwiązane problemy dotyczące leczenia cukrzycy?

Badania UKPDS oraz DCCT udzieliły odpowiedzi na pytanie, czy wyrównanie glikemii jest korzystne u chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2. Z pewnością jest. Jednakże do obu badań włączano pacjentów, u których nie występowały poważne powikłania o charakterze mikroangiopatii.

Nie wiadomo, czy korzystne jest obniżanie glikemii u chorych z zaawansowanymi powikłaniami. U takich pacjentów również ryzyko wystąpienia hipoglikemii może być większe. Zatem wskazane byłoby przeprowadzenie dalszych badań dotyczących ryzyka i korzyści u chorych na cukrzycę, u których występują większe powikłania.

Żadne ze wspomnianych badań nie udzieliło definitywnej odpowiedzi na pytanie, czy obniżanie glikemii zmniejsza ryzyko schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W obu badaniach obserwowano tendencję do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie była ona znamienna statystycznie. Wyniki licznych badań obserwacyjnych (w tym wyniki analiz epidemiologicznych UKPDS) wykazały istnienie silnej zależności między wyrównaniem glikemii a ryzykiem zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego (zawały serca, udary mózgu oraz amputacje) oraz śmiertelności z wszystkich przyczyn. Jednak badania te nie dowodzą, że wysokie wartości glikemii odpowiadają za występowanie powyższych powikłań oraz że intensywne leczenie hipoglikemizujące zmniejsza ryzyko.

Korzystny jest fakt, że pacjentów uczestniczących zarówno w badaniu DCCT, jak i UKPDS zakwalifikowano do dalszej długofalowej obserwacji w ra-

mach badań, które określą wpływ początkowego okresu intensywnego leczenia na zapobieganie rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią konwencjonalną w początkowym okresie. Wskazane byłoby również przeprowadzenie innych badań w celu określenia ryzyka i korzyści wyrównania glikemii u pacjentów, u których stwierdzono obecność chorób układu sercowo-naczyniowego. Zarówno korzyści, jak i ryzyko mogą się różnić od obserwowanych we wcześniejszych etapach historii naturalnej cukrzycy.

Wnioski

Badanie UKPDS potwierdziło słuszność stanowiska *American Diabetes Association*, zgodnie z którym intensywne leczenie cukrzycy może zmniejszyć chorobowość i śmiertelność związaną z tym schorzeniem przez redukcję jego przewlekłych powikłań. Wyniki wskazują, że obniżanie glikemii zmniejsza częstość nowych powikłań z grupy mikroangiopatii w cukrzycy typu 2 podobnie jak w cukrzycy typu 1. Dodatkowo obniżanie ciśnienia tętniczego zmniejsza liczbę powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, tak jak w przypadku osób bez cukrzycy, oraz prowadzi do dalszej redukcji nasilenia mikroangiopatii. Chociaż w badaniu UKPDS bezpośrednio nie ustalono, jaki wpływ ma obniżanie glikemii na powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, stosowanie insuliny, pochodnych sulfonilomocznika lub metforminy (i być może metforminy w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika) prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego wszyscy lekarze powinni dążyć do uzyskania celów leczenia hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego, zalecanych przez *American Diabetes Association*. UKPDS stanowią kolejny kamień milowy w badaniach dotyczących cukrzycy ze względu na udowodnienie znaczenia kontroli metabolicznej. Nadszedł czas, aby wszyscy lekarze leczyli cukrzycę w sposób intensywny. Czas również, aby wszyscy pacjenci traktowali cukrzycę z największą powagą. System opieki zdrowotnej powinien zapewniać środki na realizację tych celów. Kompromis oraz akceptacja niekorzystnego i niebezpiecznego *status quo* u chorych na cukrzycę nie powinny być już dłużej tolerowane.

PIŚMIENNICTWO

1. Genuth S.: A case for blood glucose control. *Adv. Int. Med.* 1995; 40: 573–623.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development

- and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
3. Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist V.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
 4. University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19 (supl. 2): 747–830.
 5. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
 6. Abraira C., Colwell J., Nuttall F. i wsp.: Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 181–188.
 7. UK Prospective Diabetes Study 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: 837–853.
 8. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
 9. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–713.
 10. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of both macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317: 713–720.