

z powodu niewydolności serca, progresja wyrażona przejściem do wyższej klasy wg NYHA), incydenty choroby naczyniowej nóg, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem, ujawnienie się lub progresja nefro-, retino- lub neuropatii.

Do badania zarejestrowano 12 877 chorych, z czego zrandomizowano 11 140 osób, 5571 chorych przydzielono do grupy intensywnej kontroli glikemii, 5569 do grupy kontrolnej. Charakterystyka wyjściowa nie różnicowała grup. Średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło 7,5%, glikemia na czczo 8,5 mmol/l (153 mg/dl). W momencie rejestracji do badania 91% chorych leczonych było preparatami doustnymi. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,0 lat. Średnie stężenie HbA_{1c} podczas ostatniej wizyty kontrolnej wynosiło 6,5% w grupie intensywnej kontroli glikemii w porównaniu z 7,3% w grupie kontrolnej. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy („duże zdarzenia” w przebiegu makro- i/lub mikroangiopatii) wystąpił u 18,1% chorych z grupy intensywnej kontroli glikemii w porównaniu z 20,0% z grupy kontrolnej (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98; p=0,01). Nowe „duże zdarzenia” w przebiegu mikroangiopatii rzadziej wystąpiły w grupie intensywnej kontroli (odpowiednio 9,4 i 10,9%; HR 0,86; 95% CI 0,77–0,97; p=0,01), co było wynikiem przede wszystkim rzadszych „nowych zdarzeń” w przebiegu nefropatii (4,1 i 5,2%; HR 0,79; 95% CI 0,66–0,93; p=0,006), jednak bez istotnych różnic w częstości „nowych

zdarzeń” w przebiegu retinopatii (p=0,50). Nie zaobserwowano wpływu rodzaju kontroli glikemii na częstość wystąpienia nowych „dużych zdarzeń” w przebiegu makroangiopatii (HR 0,94; 95% CI 0,84–1,06; p=0,32), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,04; p=0,12) i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,93; 95% CI 0,83–1,06; p=0,28). Dokładne wyniki opisujące wszystkie zdefiniowane pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zebrano w Tabeli II. Wpływ intensywnej kontroli glikemii na częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego w wybranych grupach chorych przedstawiono w Tabeli III.

Ciężka hipoglikemia (zdefiniowana jako przemijające zaburzenia świadomości niemożliwe do samoleczenia i wymagające pomocy innych osób) częściej występowała wśród chorych leczonych intensywnie (2,7%) niż w grupie kontrolnej (1,5%) (HR 1,86; 95% CI 1,42–2,40; p < 0,001).

Autorzy badania wnioskują, że intensywna kontrola glikemii (przy pomocy gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z lekami z innych grup, jeśli jest to niezbędne) z docelowym stężeniem HbA_{1c} < 6,5% skutkuje relatywnym 10% obniżeniem częstości występowania nowych „dużych zdarzeń” w przebiegu makro- i mikroangiopatii. Podkreślają jednak, że jest to przede wszystkim konsekwencja relatywnego obniżenia o 21% częstości ujawnienia się lub progresji nefropatii.

Czy agresywna kontrola glikemii pozwala na poprawę rokowania u chorych na cukrzycę typu 2?

dr n. med. Anna Rawwash, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Współczesna medycyna, zajmująca się terapią chorób przewlekłych i opierająca się na wnioskach płynących z wielośrodkowych badań klinicznych, została określona mianem *Evidence Based Medicine* (medycyna oparta na dowodach naukowych). Przegląd aktualnych doniesień może jednak prowadzić do pewnej dezorientacji ze względu na dużą liczbę publikowanych badań. Cztery lata temu redakcje najważniejszych czasopism podjęły decyzję o publikowaniu wyników tylko tych badań, których protokoły zostały podane do publicznej wiadomości przed rozpoczęciem rekrutacji chorych [1]. W ostatnim czasie dokonano przeglądu prowadzonych badań pod kątem pytań klinicznych zawartych w ich protokołach [2]. Analiza wykazała, że tylko 18% spośród nich, a więc niespełna co szóste badanie, dotyczy istotnych klinicznie problemów (tzw. twar-

dych punktów końcowych, takich jak: zgon, wystąpienie istotnego powikłania, upośledzenie funkcji życiowych). Pozostałe analizują progresję choroby (zastępcze punkty końcowe – ang. *surrogate end points*) bądź jedynie wskaźniki laboratoryjne.

Komentowane badania ADVANCE i ACCORD należą zatem do mniejszości analiz, ale najbardziej istotnej dla podejmowania decyzji terapeutycznych, oceniających wpływ wybranego sposobu leczenia na losy chorych – przeżycie i wystąpienie powikłań.

W obydwu badaniach szukano odpowiedzi na pytanie, czy agresywna kontrola glikemii pozwala na poprawę rokowania u chorych na cukrzycę typu 2, u których występowały czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Dotychczas wnioski terapeutyczne wyciągano głównie z badania

UKPDS, które jednakże wyjaśniło sposób leczenia chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [3].

Omawiane obecnie badania wnoszą istotne elementy do zrozumienia strategii leczenia chorych w bardziej zaawansowanych stadiach cukrzycy. Kwalifikowano bowiem do nich osoby z wieloletnią cukrzycą, obciążone dodatkowo czynnikami ryzyka powikłań. Czas trwania cukrzycy w badaniu ACCORD wynosił 10 lat, warunkiem włączenia do badania było dodatkowo współistnienie dwóch czynników ryzyka, a w badaniu ADVANCE czas trwania cukrzycy wynosił 8 lat, chorzy obciążeni byli przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka.

Uzyskane wyniki są niejednoznaczne. Badanie ACCORD przerwano, ponieważ po 3,4 roku stwierdzono 25% wzrost częstości zgonów u chorych w ramieniu intensywnego leczenia hipoglikemizującego, którego celem było uzyskanie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) <6%. Jednakże w subanalizie stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego u chorych bez wcześniejszej obecności takiego powikłania

Z kolei w zakończonym zgodnie z planem badaniu ADVANCE stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego definiowanego jako zgon, powikłanie sercowo-naczyniowe bądź progresja nefropatii wg podanych w opisie badania definicji. O znamienności decydowała redukcja ryzyka progresji nefropatii, ponieważ redukcja ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych nie wykazała znamienności. Powstaje zatem pytanie – czy intensywne normalizacja glikemii ma znaczenie u chorych z zaawansowaną cukrzycą (blisko 10 lat trwania, czynniki ryzyka miażdżycy)?

Wyniki badania ACCORD wydają się przeczyć temu pogładowi, ale bliższa analiza nie pozwala na postawienie tak jednoznacznej konkluzji, ponieważ:

1. Do badania kwalifikowano chorych o gorszym profilu metabolicznym, wyrażonym wyższym wyjściowym stężeniem HbA_{1C} przy krótszym czasie trwania cukrzycy (o 2 lata w porównaniu z ADVANCE).
2. W badaniu tym docelowe HbA_{1C} było niższe, tzn. odpowiadające wartości dla ludzi zdrowych (<6%). Uzyskanie tej wartości wiązało się z bardziej agresywnym leczeniem, co przyniosło wyrównanie glikemii w krótkim czasie. Docelowe wartości osiągnięto już w ciągu pierwszych 4 miesięcy obserwacji. Agresywne leczenie prowadzące do szybkiej normalizacji glikemii wiązało się ze znacznym wzrostem ryzyka hipoglikemii, w tym śpiączki hipoglikemicznej, co może mieć szczególnie groźne następstwa u chorych z wieloletnią cukrzycą, niejednokrotnie z towarzyszącą autonomiczną neuropatią układu sercowo-naczyniowego.
3. Zwraca uwagę fakt, że w tym badaniu poprawa normalizacji glikemii u chorych bez wcześniejszego wywiadu kardiologicznego, a jedynie z czynnikami ryzyka, pozwalała na zmniejszenie częstości epizodów sercowo-naczyniowych.

W badaniu ADVANCE z kolei uzyskano zmniejszenie ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego przy norma-

lizacji glikemii do wartości HbA_{1C} <6,5%, a więc trochę mniej agresywnie aniżeli w badaniu ACCORD.

W badaniu tym pojawiają się problemy z postawieniem jednoznacznej konkluzji, ponieważ:

1. Znamienne statystycznie wynik został uzyskany „dzięki” istotnemu zmniejszeniu progresji nefropatii, definiowanemu jako pojawienie się mikroalbuminurii oraz podwojenie stężenia kreatyniny. Konieczność leczenia nerkozastępczego wystąpiła jedynie u 0,4% chorych w grupie leczonej intensywnie i u 0,6% chorych w grupie leczonej konwencjonalnie na 11 140 badanych. Należy się więc zastanowić nad znaczeniem klinicznym tak definiowanego powikłania. Analiza badania UKPDS wskazuje, że roczne ryzyko zgonu u chorych rozwijających mikroalbuminurię wynosi 3%, a w wypadku podwyższonego stężenia kreatyniny niespełna 20% [4]. Z kolei ryzyko progresji mikroalbuminurii do białkomoczu wynosi 10% rocznie [5]. W ciągu 4 lat obserwacji co trzeci chory z jawnym białkomoczem rozwinię schyłkową niewydolność nerek [6]. Roczna śmiertelność sercowo-naczyniowa u chorych z mikroalbuminurią wynosiła 2%, z jawnym białkomoczem 3,5%, a z podwyższonym stężeniem kreatyniny 12,1% [4].
2. Badanie ADVANCE dowodzi natomiast, że intensywne leczenie hipoglikemizujące pozwala na stałe 5-letnie utrzymanie normoglikemii. W dotychczasowych publikacjach zwracano uwagę na nieuchronny, w miarę trwania cukrzycy typu 2, stopniowy wzrost stężenia HbA_{1C} . Trend taki został udokumentowany zarówno w badaniach interwencyjnych [3, 7], jak i w obserwacjach epidemiologicznych [8]. W badaniu ADVANCE strategia leczenia hipoglikemizującego oparta była na stosowaniu pochodnej sulfonolomocznika – gliklazydu – w monoterapii bądź w skojarzeniu z lekami z innych grup, w tym z insuliną.

Wnioski płynące z obydwu omawianych badań można podsumować następująco:

1. Badania te pozwalają na określenie sposobu leczenia hipoglikemizującego u osób z wieloletnią cukrzycą, po przebytych epizodzie sercowo-naczyniowym i z czynnikami ryzyka tych powikłań.
2. Zbyt agresywna terapia hipoglikemizująca, zwłaszcza dająca szybką normalizację glikemii, może przynosić efekt odwrotny do zamierzonego.
3. Intensywne leczenie hipoglikemizujące oparte na zmodyfikowanej formie gliklazydu (postać MR) pozwala na trwałą normalizację glikemii. Leczenie to ma korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania mikroalbuminurii i zmniejszenie progresji białkomoczu.

Analiza wyników omawianych badań w kontekście wcześniejszych publikacji jeszcze raz przekonuje, że leczenie cukrzycy typu 2 nie może ograniczać się do normalizacji glikemii. Musi obejmować terapię wieloczynnikową, opartą na dążeniu do uzyskania normotensji, normoglikemii i normalizacji gospodarki lipidowej. U chorych na cukrzycę typu 2 z czynnikami ryzyka powinno się stosować

rutynowo inhibitor ACE oraz kwas acetylosalicylowy. Takie postępowanie pozwala na zmniejszenie ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych o połowę [9, 10].

Wyniki badań ADVANCE i ACCORD otwierają na nowo dyskusję na temat docelowych wartości i celów terapeutycznych u chorych tak silnie narażonych na wystąpienie powikłań miażdżycy.

Wydaje się, że nadszedł czas definiowania różnych grup pacjentów z cukrzycą z różnymi celami terapeutycznymi w zależności od czasu trwania choroby (nowe rozpoznanie, wieloletnia cukrzyca), późnych powikłań (obecność i liczba dodatkowych czynników ryzyka, wcześniejsze przebieg epizodu sercowo-naczyniowego) czy wreszcie oczekiwanego czasu przeżycia i ryzyka powikłań wyliczonego na przykład na podstawie *UKPDS Risk Engine* [11].

Dalszych informacji na temat strategii leczenia hipoglikemizującego dostarczą trwające badania, zwłaszcza te, których wyniki zostaną ogłoszone w najbliższym czasie [12–15].

Piśmiennictwo

1. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250-1.
2. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008; 299: 2543-9.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
5. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
7. The DREAM Trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized, controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
8. Riedel AA, Heien H, Wogen J, et al. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1102-10.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
11. UKPDS risk engine:
<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/>
12. Abraira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 314-22.
13. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, et al. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 80-7.
14. Origin Trial Investigators; Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155: 26-32.
15. Magee MF, Isley WL. Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 2006; 97: 20G-30G.