

TĚSNÁ KOMPENZACE GLYKEMIE A VASKULÁRNÍ KOMPLIKACE U PACIENTŮ

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika FN Motol, Praha

Studie ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) byla navržena s cílem zhodnotit efekt snížení hladiny glykovaného hemoglobinu na hodnotu $\leq 6,5\%$ na výskyt závažných vaskulárních komplikací v rozsáhlé skupině pacientů s DM 2. typu. Větev studie, která byla ukončena v červnu 2007, hodnotila vliv snížení krevního tlaku kombinací perindopril/indapamid a ukázala snížení rizika závažných vaskulárních komplikací a úmrtí bez ohledu na vstupní hodnotu krevního tlaku. Ve druhé větvi studie ADVANCE bylo cílem srovnání efektu standardní léčby vs. intenzivní intervence hyperglykemie založené na gliklazidu MR (tablety s řízeným uvolňováním) na snížení rizika vaskulárních komplikací.

Interní Med. 2008; 10(10): 479–481

Studie

ADVANCE je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická studie provedená ve 215 centrech ve 20 státech Asie, Austrálie, Jižní a Severní Ameriky, Evropy včetně České republiky. Studie byla iniciována vědci, její plán, provedení, analýza dat a jejich interpretace byla provedena nezávisle na sponzorech.

Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 11 140 nemocných s anamnézou diabetes mellitus 2. typu. Věk pacientů při vstupu do studie musel být 55 let a více, trvání diabetu minimálně 10 let, s anamnézou závažné makrovaskulární či mikrovaskulární komplikace, nebo s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik cévních onemocnění.

Léčba

Potenciálně vhodní účastníci začínali šestitýdenní vstupní (run-in) periodou, během které pokračovala běžná kompenzace glykemie a pacienti dostávali kombinaci perindoprilu a indapamidu. Pacienti, kteří léčbu tolerovali, byli následně randomizováni k terapii kombinací perindoprilu a indapamidu nebo placebem, a zároveň k těsné kompenzaci glykemie (cílová hodnota glykovaného hemoglobinu $\leq 6,5\%$) nebo standardní kompenzaci glykemie (cílová hodnota glykovaného hemoglobinu byla definována na základě místních doporučení). Pacienti, kteří byli randomizováni k těsné kompenzaci glykemie, užívali gliklazid (MR formu, 30 až 120 mg denně), a nebylo povoleno použití jiné sulfonylurey. Naopak ve skupině se standardní kompenzací glykemie bylo povoleno používání všech derivátů sulfonylurey kromě gliklazidu. Časování, výběr a dávkování všech ostatních léků bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře.

Cíle

Primárním cílem studie bylo sledování výskytu kombinace makrovaskulárních a mikrovaskulárních

komplikací. Makrovaskulární komplikace byly definovány jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nebo nefatální cévní mozková příhoda. Mikrovaskulární komplikace byly definovány jako nově vzniklá nebo progredující neuropatie, tzn. vznik makroalbuminurie, definované jako poměr albuminu v moči a kreatininu více než 300 μg albuminu na mg kreatininu nebo 33,9 mg/mmol, nebo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu přinejmenším na 200 $\mu\text{mol/l}$, potřeba dialyzační léčby, smrt následkem renálního onemocnění nebo retinopatie (vývoj proliferativní retinopatie, makulární edém, slepota související s diabetem nebo potřeba fotokoagulační laseroterapie sítnice).

Předem definované samostatně sledované sekundární cíle zahrnovaly: úmrtí z jakýchkoli příčin, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, závažné koronární příhody, všechny koronární příhody, závažné cerebrovaskulární příhody, všechny cerebrovaskulární příhody, srdeční selhání, periferní cévní příhody, všechny kardiovaskulární komplikace, nově zjištěná nebo progredující nefropatie, nově zjištěná nebo progredující retinopatie, vznik mikroalbuminurie, zhoršení vizu, nově zjištěná nebo progredující neuropatie, zhoršení kognitivních funkcí, demence a hospitalizace 24 hodin a více. Hypoglykemie byla definována jako glykemie méně než 2,8 mmol/l nebo výskyt typických symptomů hypoglykemie bez jiných zjevných příčin. Hypoglykemie byla považována za vážnou u nemocných s přechodnou dysfunkcí CNS, kteří si nebyli schopni sami hypoglykémii zaléčit (byla nutná pomoc další osoby).

Průběh sledování

Od června 2001 do března 2003 probíhala nábořová perioda, celkem bylo randomizováno 11 140 pacientů. Průměrná koncentrace glykovaného hemoglobinu na začátku sledování byla 7,5%, průměrná glykemie nalačno 8,5 mmol/l, perorální antidiabetika užívalo 91% pacientů. Průměrná doba sledování byla 5 let.

Na konci sledování byla průměrná koncentrace glykovaného hemoglobinu 6,5% ve skupině s těsnou kompenzací glykemie a 7,3% ve standardně léčené skupině. Během sledování došlo u pacientů s těsnou kompenzací ve srovnání se skupinou se standardní kompenzací k redukci průměrné hladiny glykovaného hemoglobinu o 0,8 procentního bodu a glykemie nalačno o 1,2 mmol/l.

Na konci sledování byl průměrný systolický tlak v těsně kompenzované skupině nižší než ve skupině se standardní kompenzací (135,5 vs. 137,9 mmHg; průměrný rozdíl 1,6 mmHg; $p < 0,001$). Léčba hypotenziv, hypolipidemik a antiagregancií byla na konci sledování stejná v obou skupinách.

Výsledky: primární cíle

Celkově bylo zaznamenáno 2 125 makrovaskulárních anebo mikrovaskulárních příhod: 18,1% ve skupině s těsnou kompenzací glykemie a 20% ve skupině standardně kompenzované (HR 0,90; CI, 0,82–0,98; $p = 0,01$). Strategií těsné kompenzace glykemie se tak zabránilo jedné takové příhodě na každých 52 pacientů během pětiletého sledování (95% CI, 30–213). Ve srovnání se skupinou se standardní kompenzací došlo ve skupině s těsnou kompenzací k významné redukci výskytu závažných mikrovaskulárních příhod (HR, 0,86; 95% CI, (0,77–0,97; $p = 0,01$), nikoliv však k redukci závažných makrovaskulárních příhod (HR, 0,94; 95% CI, 0,84–1,06; $p = 0,32$). Nebyl prokázán vliv interakce mezi ovlivněním krevního tlaku a glykemie na výskyt primárních cílů ($p > 0,5$ pro všechna srovnání).

Výsledky: sekundární cíle

Celkem 1031 pacientů zemřelo: 8,9% ve skupině s těsnou kompenzací glykemie a 9,6% ve skupině se standardní kompenzací (HR, 0,93; 95% CI 0,83–1,06; $p = 0,28$).

Ve skupině s těsnou kompenzací se významně snížil výskyt renálních příhod, včetně nového záchytu

či progresu nefropatie (HR, 0,79; 95% CI, 0,66–0,93; $p = 0,006$) a nového záchytu mikroalbuminurie (HR, 0,91; 95% CI, 0,85–0,98; $p = 0,02$). Ze všech parametrů charakterizujících nově vzniklou či progredující nefropatii došlo ve skupině s těsnou kompenzací k nejvýraznější redukci rozvoje makroalbuminurie (2,9 % vs. 4,1 %; HR, 0,7; 95 % CI, 0,57–0,85; $p < 0,0001$), dále byl pozorován trend ke snížení nutnosti dialýzy či úmrtí z renálních příčin (0,4 % vs. 0,6 %; HR, 0,64, 95 % CI, 0,38–1,08; $p = 0,09$). Nebyl zjištěn vliv na parametr charakterizovaný zdvojnásobením hladiny sérového kreatininu (1,2 % vs. 1,1 %; HR, 1,15; 95 % CI, 0,82–1,63; $p = 0,42$). Nemocní s těsnou kompenzací glykemie byli častěji hospitalizováni (44,9 % vs. 42,8 %; HR, 1,07; 95 % CI, 1,01–1,13; $p = 0,03$) zejména pro hypoglykemické stavy (1,1 % vs. 0,7 %; OR (odds ratio), 1,52; 95 % CI, 1,01–2,28; $p = 0,04$). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu sekundárních cílů.

Výskyt hypoglykemie

Počet zaznamenaných hypoglykemií byl relativně velmi malý. Vážné hypoglykemické stavy byly podle předpokladů častěji pozorovány u skupiny s těsnou kompenzací glykemie: 150 nemocných (2,7 %) prodělalo nejméně jednu epizodu „vážné“ hypoglykemie vs. 81 nemocných (1,5 %) ve skupině se standardní kompenzací (HR, 1,86; 95 % CI, 1,42–2,4; $p < 0,001$). Ve skupině se standardní kompenzací došlo k jedné fatální epizodě hypoglykemie a v obou skupinách došlo k jedné příhodě, která vyústila v trvalou invaliditu. Ve skupině se standardní kompenzací došlo k ročnímu průměrnému výskytu 0,4 příhody vážné hypoglykemie na 100 pacientů, ve skupině s těsnou kompenzací glykemie 0,7 příhody vážné hypoglykemie na 100 pacientů, což je třetinový výskyt oproti studii UKPDS, ale při mnohem těsnější kompenzaci diabetu. Také výskyt méně závažných hypoglykemií byl častější ve skupině s těsnou kompenzací glykemie. Bez hypoglykemie během celé doby sledování bylo 47 % pacientů ve skupině s těsnou kompenzací a 62 % ve standardně léčené skupině.

Podskupiny pacientů

Vliv těsné kompenzace glykemie na výskyt významných vaskulárních příhod byl shodný ve všech sledovaných podskupinách diabetiků.

Diskuze

Ve studii ADVANCE strategie těsné kompenzace glykemie založené na gliklazidem MR snížila

glykovaný hemoglobin k průměrné hodnotě 6,5 % u rozsáhlé skupiny pacientů s DM 2. typu a snížila incidenci primárního kombinovaného cíle, tedy závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod. Největší podíl na 10% snížení primárního cíle ve skupině s těsnou kompenzací glykemie mělo 21% snížení rizika nově vzniklé či progredující nefropatie ve srovnání se skupinou se standardní kompenzací glykemie. Průkaz jasně redukce nefropatie ve studii ADVANCE je významný zejména s ohledem na známou silnou asociaci ukazatelů renálního postižení a rizika vzniku závažných vaskulárních příhod, konečné fáze renálního onemocnění a úmrtí u pacientů s diabetem mellitem. Ve skupině těsné kompenzace glykemie bylo dle očekávání vyšší riziko vzniku vážné hypoglykemie a vyšší počet hospitalizací. Nebylo prokázáno, že by byl efekt těsné kompenzace glykemie závislý na výchozí hodnotě glykovaného hemoglobinu nebo glykemie, věku, pohlaví, přítomnosti či absenci vaskulárních onemocnění v anamnéze.

Ve studii ADVANCE nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami v celkové mortalitě nebo úmrtí v důsledku kardiovaskulární příčiny na rozdíl od obdobné studie ACCORD, ve které byly sice dosaženy podobné hladiny glykemie strategií těsné kompenzace, ale s výrazným nárůstem mortality, který vedl ve studii ACCORD k předčasnému ukončení ramene strategie těsné kompenzace glykemie. Předpokládanými příčinami zvýšené úmrtnosti ve skupině s těsnou kompenzací glykemie ve studii ACCORD byly: vstupní hladina glykovaného hemoglobinu, stupeň a rychlost snížení glykemie a typ antidiabetika. Ve studii ADVANCE nebyla identifikována žádná podskupina pacientů, u které by byl prokázán nepříznivý vliv těsné kompenzace glykemie na výskyt závažných vaskulárních komplikací, včetně podskupiny s podobnou hodnotou glykovaného hemoglobinu, jako bylo u pacientů ve studii ACCORD.

Studie ADVANCE neprokázala vliv těsné kompenzace glykemie na riziko vzniku závažných makrovaskulárních komplikací. Ačkoli se tedy může zdát, že těsná kompenzace glykemie a snížení glykovaného hemoglobinu na 6,5% použitou léčbou nesnižují riziko vzniku makrovaskulárních komplikací, průkaz prospěšnosti nižších hodnot glykovaného hemoglobinu v delším časovém horizontu nelze vyloučit. Na základě observačních dat zabývajících se vztahem mezi glykovaným hemoglobinem a kardiovaskulárními příhodami a metaanalýz předchozích randomizovaných studií bychom mohli očekávat, že snížení glykovaného hemoglobinu o 0,7 % povede ke snížení

makrovaskulárních komplikací asi o jednu šestinu. Ačkoliv intervaly spolehlivosti pro odhad účinku léčby na redukci makrovaskulárních komplikací odpovídaly takovému snížení, studie ADVANCE neměla k takovému průkazu potřebnou statistickou sílu. Roční výskyt makrovaskulárních příhod (2,2 %) byl nižší než výskyt očekávaný na základě předcházejících studií u pacientů s DM 2. typu (3 %), pravděpodobně v důsledku častějšího užívání statinů, hypotenziv a antiagregačních léků.

Vysvětlení nižšího krevního tlaku ve skupině s těsnou kompenzací glykemie je nejasné. Rozdíl v krevním tlaku hned po randomizaci může být důsledkem časného vlivu studovaného léčebného režimu, včetně vaskulárních účinků antidiabetik. Také je možné, že rozdíl je způsoben častějšími kontrolami pacientů ve skupině s těsnou kompenzací glykemie.

Podle očekávání byla ve skupině s těsnou kompenzací glykemie vyšší incidence hypoglykemií (3 závažné případy/1000 pacientů/rok). Nicméně celkové riziko těchto komplikací bylo nízké. Téměř polovina pacientů, kteří podstoupili těsnou kompenzací glykemie, neměla během období sledování jedinou epizodu hypoglykemie. Ve studii ADVANCE snížila léčba založená na gliklazidu MR ve skupině těsné kompenzace glykemie hodnoty glykovaného hemoglobinu průměrně na 6,5 %. Tato strategie těsné kompenzace glykemie významně snížila primární kombinovaný cíl závažných makro- a mikrovaskulárních komplikací hlavně v důsledku významné redukce vzniku nefropatie. Nebylo prokázáno signifikantní snížení samostatně hodnocených závažných makrovaskulárních komplikací, byl však zaznamenán pozitivní trend ve prospěch strategie těsné kompenzace glykemie. Je však nepochybné, že prevence makrovaskulárních komplikací diabetu vyžaduje multifaktoriální přístup ke všem významným a ovlivnitelným rizikovým faktorům včetně krevního tlaku a sérových lipidů. Hlavním výsledkem léčebného schématu studie ADVANCE bylo snížení renálních komplikací o 20 %, což prokázalo význam těsné kompenzace glykemie v prevenci mikrovaskulárních komplikací u pacientů s DM 2. typu.

Pozn. Všechny hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou uvedeny v kalibraci DCCT. Pro přepočty viz www.diab.cz.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika FN Motol
V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz