

Studie ADVANCE – větev léčby glykémie: význam intenzivní intervence hyperglykémie pro rozvoj vaskulárních komplikací diabetu

MUDr. Marcela Szabó

Interní klinika – Diabetologické centrum, 2. LF UK a FN, Praha Motol

Studie ADVANCE hodnotí klinický dopad intenzivní léčby krevního tlaku a hyperglykémie u diabetiků 2. typu na výskyt makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací diabetu. Výsledky větve zabývající se významem kompenzace tlaku krve na výskyt komplikací diabetu byly zveřejněny řadou časopisů již loni. Větev zabývající se hyperglykemií prokázala statisticky významné snížení mikrovaskulárních komplikací (zejména nefropatie) a statisticky nevýznamné snížení makrovaskulárních příhod v intenzivně léčené skupině v porovnání se skupinou léčenou standardně.

Klíčová slova: intenzivní kompenzace glykémie, makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace diabetu, gliklazid s řízeným uvolňováním.

ADVANCE Study – glucose control arm: importance of intensive hyperglycaemia intervention for development of vascular diabetic complications

The ADVANCE Study assesses the clinical impact of intensive treatment for blood pressure and hyperglycaemia in type 2 diabetics on the occurrence of macrovascular and microvascular diabetic complications. The results of the blood pressure-lowering arm and their importance for diabetic complications were reported in numerous journals last year. The glucose control arm proved a statistically significant decrease in microvascular complications (nephropathy, in particular) and a statistically insignificant decrease in macrovascular episodes in the intensive treatment group compared to the standard treatment group.

Key words: intensive glycaemic compensation, macrovascular and microvascular diabetic complications, modified-release gliclazide.

Med. Pro Praxi 2009; 6(1): 17–21

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) je dosud největší prospektivní studie v diabetologii provedená u více než 11 000 pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Byla koncipována jako studie prospektivní, randomizovaná a multicentrická – participovalo na ní 215 center ve 20 státech (Evropa, Asie, Kanada a Austrálie) včetně České republiky a Slovenska. Vstupovali do ní pacienti s diabetes mellitus 2. typu obou pohlaví nad 55 let věku, kteří měli nejméně jeden rizikový faktor pro rozvoj vaskulárních komplikací diabetes mellitus (DM), nebo u nich byla již alespoň jedna mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikace přítomna. Studie má dvě základní větve – jedna zkoumá vliv kompenzace tlaku krve (TK) a druhá vliv kompenzace glykémie na výskyt makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací diabetu. Výsledky větve zabývající se významem kompenzace TK na výskyt komplikací diabetu byly zveřejněny na podzim roku 2007 (1), výsledky glykemické větve v červnu 2008.

Cílem větve zabývající se hyperglykemií bylo zjistit, jaký vliv bude mít rozdílná úroveň kompenzace diabetu na výskyt makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací DM. Porovnává výskyt vaskulárních příhod ve standardně a intenzivně léčené skupině. Strategii

intenzivní intervence byly častější návštěvy u lékaře, důraz na životní styl a úprava farmakoterapie. V intenzivně léčené skupině byl součástí léčby vždy gliklazid s řízeným uvolňováním

(gliklazid MR) v dávce 30–120 mg denně a dle potřeby byla přidávána další farmakoterapie – perorální antidiabetika a/nebo inzulin s cílem dosáhnout hladin glykovaného hemoglobinu

Tabulka 1. Charakteristika populace při vstupu do studie

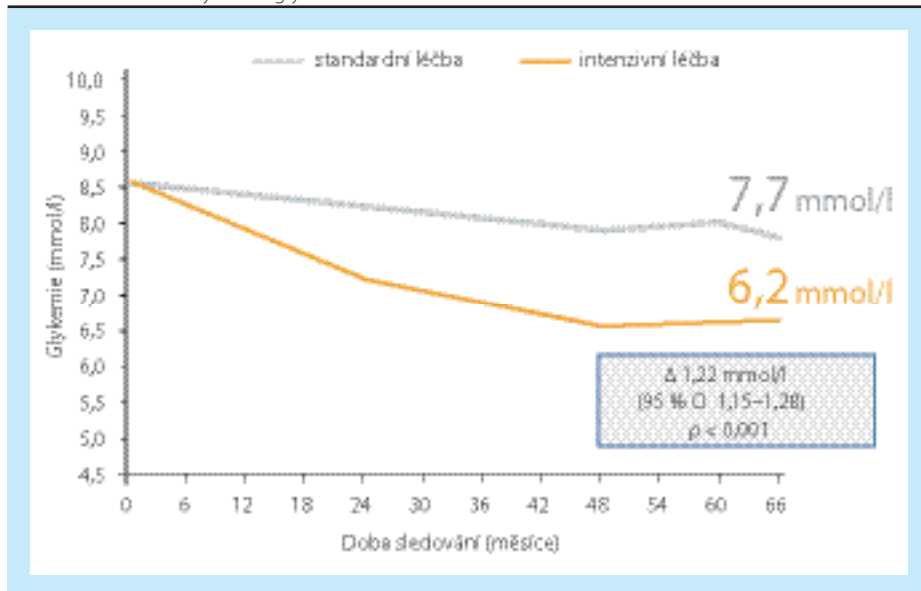
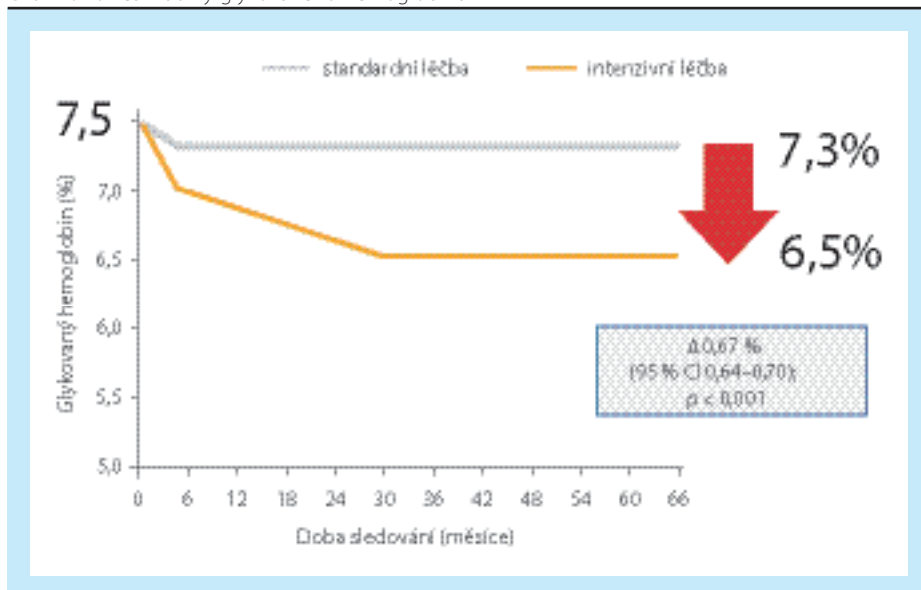
Charakteristika populace	Intenzivní intervence (n = 5 571)	Standardní intervence (n = 5 569)
věk (SD)	66 (6)	66 (6)
ženy, počet (%)	1 190 (43)	1 178 (42)
průměrná délka diabetu, roky	7,9	8,0
glykovaný hemoglobin A1c	7,5 % (± 1,6)	7,6 % (± 1,5)
lačná glykémie, mmol/l	8,6 (± 2,8)	8,5 (± 2,8)
průměrný systolický TK, mm Hg (SD)	144,9 (21,7)	145,0 (21,4)
hypolipidemia	37 %	37 %
antiagregancia	49 %	49 %
antidiabetika, n	91,3 % (2542)	91,0 % (2523)

Tabulka 2. Antidiabetická léčba při vstupu do studie

Charakteristika populace	Intenzivní intervence (n = 5 571)	Standardní intervence (n = 5 569)
sulfonylurea	71 %	71 %
metformin	61 %	60 %
thiazolidiony	4 %	4 %
akarbóza	9 %	8 %
glinidy	2 %	2 %
inzulin	1 %	1 %

Tabulka 3. Antidiabetická léčba na konci studie

Charakteristika populace	Intenzivní intervence (n = 4828)	Standardní intervence (n = 4741)
sulfonylurea	91 %	59 %
metformin	74 %	67 %
thiazolidiony	17 %	11 %
akarbóza	19 %	13 %
glinidy	1 %	3 %
inzulin	40 %	24 %

Graf 1. Pokles hladiny lačné glykémie**Graf 2.** Pokles hladiny glykovaného hemoglobinu

< 6,5 % (kalibrace DCCT; odpovídá hodnotě < 4,8 % kalibrace dle IFCC používané v ČR). Ve skupině léčené standardním způsobem bylo snahou dosažení cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) definované doporučeními v příslušném státě. V této skupině mohla být použita dle zvážení ošetřujícího lékaře jakákoli farmakoterapie diabetu (perorální antidiabetika

včetně derivátů sulfonylurey a/nebo inzulin) s výjimkou gliklazidu.

Primární sledovaný endpoint se skládal z makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Makrovaskulární komplikace byly definovány jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Mikrovaskulární komplikace

byly definovány jako nově zjištěná či zhoršená nefropatie nebo retinopatie. Sekundárními stanovenými cíli byly výše uvedené vaskulární příhody jednotlivě, frekvence hypoglykemií, počet hospitalizací, demence, skóre posuzující mentální úroveň a řada dalších.

Ve studii bylo randomizováno 11 140 pacientů – 5 571 ve skupině s intenzivním a 5 569 se standardním léčebným režimem. Základní vstupní charakteristiky obou skupin se nelišily včetně glykémie nalačno (8,5 mmol/l) a hladiny glykovaného hemoglobinu (7,5 % dle kalibrace DCCT); mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v počtu pacientů léčených antihypertenzivy, hypolipidemiky a antiagregancii (tabulka 1) stejně jako nebyl rozdíl v počtu pacientů léčených PAD a/nebo inzulinem (tabulka 2). Oproti tomu na konci studie bylo možno pozorovat (s výjimkou repaglinidu) větší množství použité antihyperglykemické farmakoterapie v intenzivně léčené skupině oproti skupině s léčbou standardní (tabulka 3). Těsnější kompenzace glykémie bylo tedy dosahováno nejen režimovými opatřeními (častější kontroly u lékaře, častější edukace o dietě a pohybu), ale také častější farmakoterapií.

Medián sledování byl 5,0 let. Na jeho konci byla průměrná lačná glykémie v intenzivně intervenované skupině 6,2 mmol/l a ve skupině se standardní léčbou 7,7 mmol/l a tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$) (graf 1). Stejně tak bylo dosaženo statisticky významného ($p < 0,001$) rozdílu v dlouhodobé kompenzaci DM hodnocené změnami hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) – průměrný HbA_{1c} v intenzivně intervenované skupině byl na konci sledování 6,5 % a ve skupině se standardní léčbou 7,3 % (graf 2).

Výsledky

Po 5 letech trvání byl statisticky významný ($p = 0,013$) rozdíl v incidenci primárního kombinovaného endpointu – sledovaných makrovaskulárních či mikrovaskulárních komplikací bylo ve skupině intenzivně léčených pacientů o 10 % méně než ve skupině se standardní léčbou (graf 3). Počet sledovaných makrovaskulárních komplikací byl ve skupině intenzivně léčené o 6 % nižší oproti skupině standardně léčených pacientů a tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,32$) (graf 4). Počet sledovaných mikrovaskulárních komplikací byl ve skupině intenzivně léčených pacientů o 14 % nižší oproti skupině standardně léčených pacientů a tento rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,015$) (graf 5); výrazný rozdíl mezi oběma skupinami

byl zejména ve výskytu nefropatie. Během sledování zemřelo z jakýchkoli příčin v intenzivně léčené skupině o 7 % méně pacientů v porovnání se skupinou standardní a rozdíl v celkové mortalitě nebyl statisticky významný ($p = 0,28$) (graf 6).

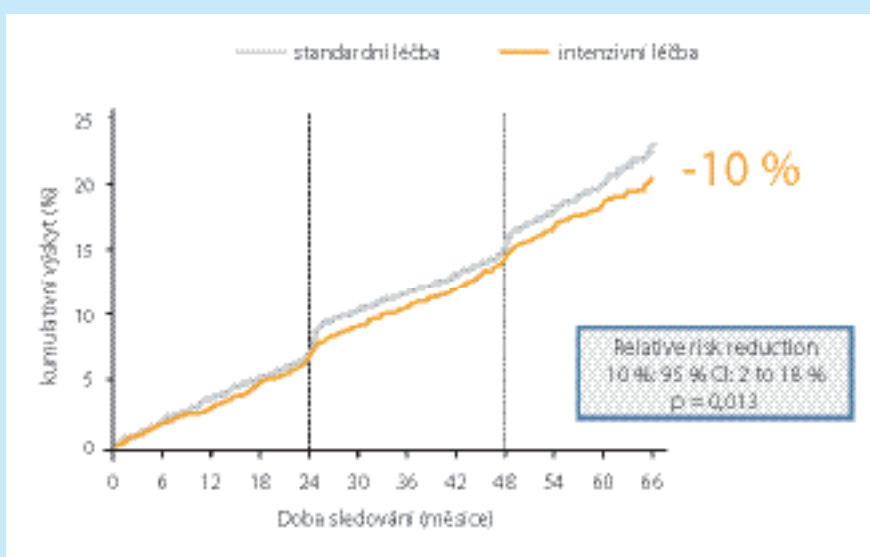
Přestože bylo těsnější kompenzace glykémie dosahováno mimo jiné i častěji použitou farmakoterapií, nedošlo u pacientů k nárůstu hmotnosti. Naopak po 5 letech sledování byla výsledná průměrná hmotnost v intenzivně léčené skupině o 0,75 kg nižší než ve skupině léčené standardně a tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,0001$) (graf 7). Intenzivní léčba hyperglykémie byla dle očekávání provázena vyšší incidencí závažných hypoglykemií v intenzivně léčené skupině (roční incidence 0,7/100 osob) vs. standardní (roční incidence 0,4/100 osob). Těsnější kompenzace glykémie byla také spojena s mírným nárůstem počtu hospitalizací (hospitalizováno 2 146 pacientů léčených intenzivně vs. 2 039 standardně; celkový počet hospitalizací ve skupině léčené intenzivně byl 5 645 vs. standardně 5 039) (2, 3).

Poznatků, které studie ADVANCE pro léčbu diabetes mellitus 2. typu přinesla, je však mnohem více; lze je získat na adrese: www.advance-trial.com (3).

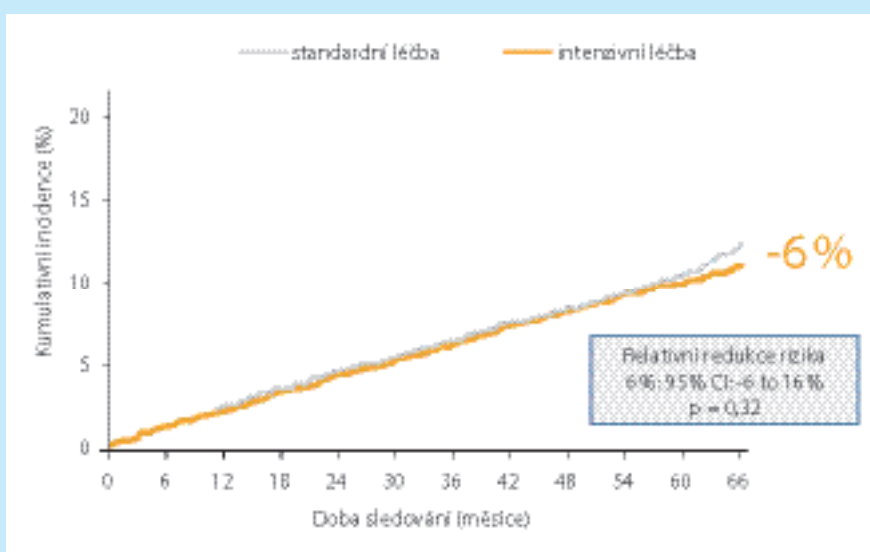
Závěr

Přínos studie ADVANCE pro klinickou praxi lze hodnotit velmi pozitivně. Prokázala význam komplexní léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu pro redukcí rizika výskytu komplikací – léčby hypertenze zejména pro snížení rizika makrovaskulárních a léčby hyperglykémie pro snížení výskytu rizika zejména mikrovaskulárních komplikací (1, 2). Snížení rizika výskytu nefropatie jak intenzivní léčbou TK, tak hyperglykémie lze vysvětlit patofyziologií vzniku nefropatie – podílí se na ní jak nedostatečně léčená hypertenze, tak hyperglykémie. Důležitý je také výsledek incidence celkové mortality ve větvi zabývající se léčbou hyperglykémie. Rozdíl úmrtí v obou skupinách byl sice nesignifikantní, nicméně s pozitivním trendem ve prospěch intenzivní léčby hyperglykémie, což je důležité zejména v souvislosti s nedávno zveřejněnými kontroverzními výsledky studie ACCORD (4). Na rozdíl od ní byly však změny léčby hyperglykémie ve studii ADVANCE prováděny podle aktuální lačné glykémie a cílového HbA_{1c} bylo dosahováno pozvolna, což se nyní jeví jako hlavní důvod prokázané bezpečnosti intenzivního režimu použitého ve studii ADVANCE. Zatímco poklesu HbA_{1c} o 1 % v intenzivně léčené skupině bylo

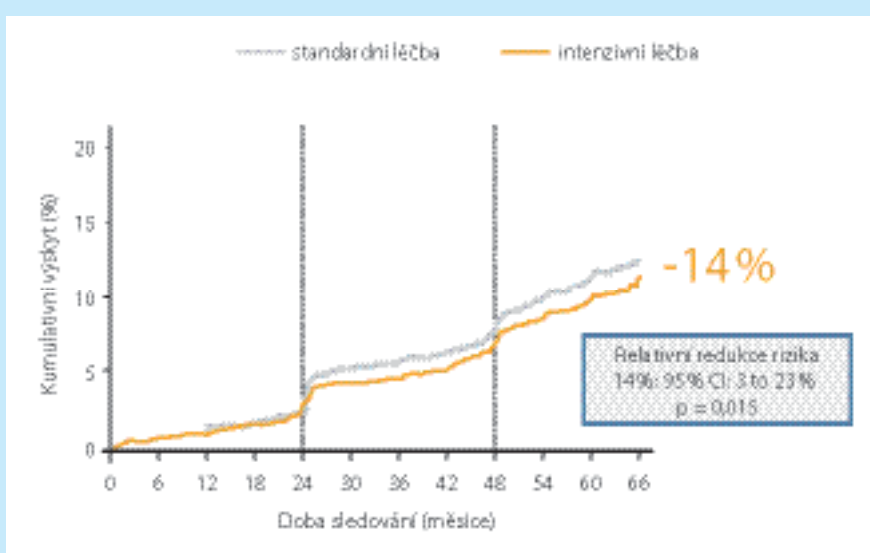
Graf 3. Kombinovaný primární endpoint (závažné makro- nebo mikrovaskulární příhody)



Graf 4. Hlavní makrovaskulární komplikace (závažné makrovaskulární příhody)



Graf 5. Hlavní mikrovaskulární komplikace (závažné mikrovaskulární příhody)



ve studii ADVANCE dosahováno plynule po dobu 3 let, ve studii ACCORD došlo v intenzivně léčené skupině k poklesu HbA_{1c} o 1,5 % během 4 měsíců (2, 3, 4, 5, 6).

Studie ADVANCE prokázala, že cíle léčby diabetu jsou v České republice vytyčeny správně a není třeba je při současné úrovni poznatků měnit. Je však nutno ze stávající možné léčby vybírat takovou terapii, která je spojena s vysokou účinností a nejnižším rizikem pro pacienta, což v kompenzaci hyperglykémie znamená zejména redukcí rizika závažných hypoglykemií.

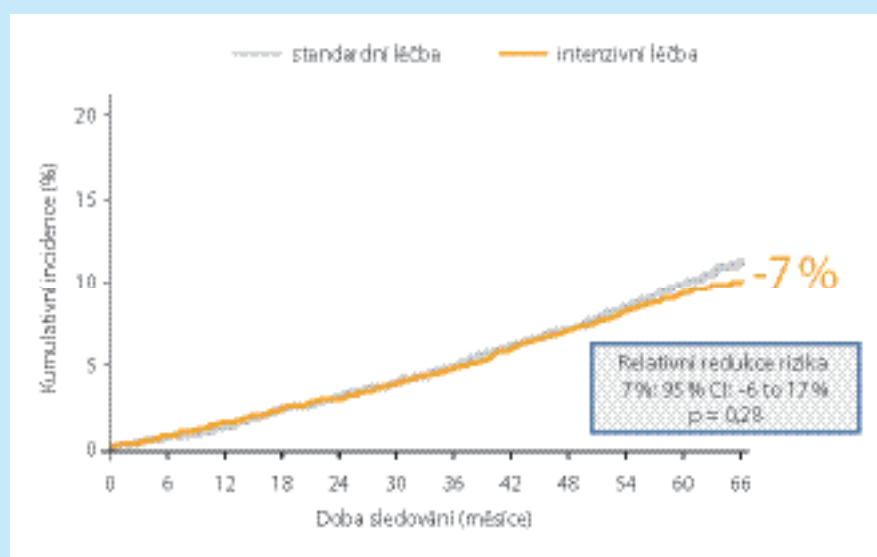
Literatura

1. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of 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: 804–805.
2. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2560–2572.
3. www.advance-trial.com.
4. www.accordtrial.org.
5. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Eng J Med* 2008; 358: 2630–2633.
6. The ACCORD study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.

MUDr. Marcela Szabó

Interní klinika, Diabetologické centrum,
2. LF UK a FN, Praha Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
mszabo@seznam.cz

Graf 6. Celková mortalita



Graf 7. Vývoj tělesné hmotnosti

