

Klinické studie, které ovlivnily léčbu diabetu

J. Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Autor se v článku zamýšlí nad vývojem cílů léčby diabetu. V přehledu potom uvádí klíčové klinické studie v diabetologii, ze kterých čerpáme poznatky a terapeutická doporučení v dnešní době, tj. v době medicíny založené na důkazech. Autor sice zdůrazňuje potřebu komplexní léčby diabetu, tj. léčbu obezity, hypertenze, dyslipidemie a také ovlivnění koagulace krve, ale ve své práci věnuje pozornost zejména klinickým studiím zaměřeným na vliv kompenzace diabetu (ovlivnění hyperglykemie) na rozvoj cévních komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hyperglykemie – cévní komplikace – klinické studie

Clinical Studies That Have Influenced the Treatment of Diabetes

Summary: In the article, the author addresses the development of the targets of diabetes treatment. He provides an overview of the key clinical studies in diabetology from which we draw knowledge and therapeutical recommendations nowadays, i.e. in the times of evidence-based medicine. The author emphasizes the need for comprehensive treatment of diabetes, i.e. the treatment of obesity, hypertension, dyslipidemia and also the impact on blood coagulation, however, focuses, in particular, on clinical studies focusing on the influence of diabetes compensation (the impact on hyperglycemia) on the development of vascular complications.

Key words: diabetes mellitus – hyperglycemia – vascular complications – clinical studies

Diabetes mellitus, jako onemocnění charakterizované absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu, který je doprovázen rozvojem hyperglykemie, vede k rozvoji charakteristických klinických příznaků, označovaných jako diabetický syndrom (polyurie, polydipsie, úbytek hmotnosti, únava, nechutenství atd.). Hyperglykemie současně, a to i zcela asymptomaticky, vede k rozvoji cévních komplikací, které potom ovlivňují nejen kvalitu dalšího života nemocného s diabetes mellitus, ale i jeho životní prognózu.

Pokud se v uvedeném kontextu zamyslíme nad cílem léčby diabetu, je jasné, že tento se vyvíjel stejně tak, jako se vyvíjely naše poznatky a také diagnostické a terapeutické možnosti.

Původním cílem léčby diabetu bylo odstranění příznaků nemoci. Teprve úspěšná terapie diabetu ve smyslu dlouhodobého přežívání nemocných však ukázala, jak závažné je toto onemocnění z hlediska rozvoje chronických komplikací, a to zejména cévních, jak mikrovaskulárních, specifických pro diabetes mellitus, tak i makrovaskulárních, se kterými se setkáváme i u nediabetické populace. Cílem léčby diabetu se

proto stává léčba hyperglykemie k hodnotám glykemie blízkým normě (tab. 1), tak, jak byly přineseny důkazy o preventivním efektu normalizace glykemie na rozvoj mikrovaskulárních komplikací diabetu, a později i makrovaskulárních komplikací (nebo také kardiovaskulárních komplikací). Kardiovaskulární morbidita a mortalita je u diabetiků natolik závažná, že se její snížení stalo hlavním cílem léčby diabetu a ještě dříve, než byl prokázán dlouhodobý vliv terapie hyperglykemie na její snížení, již bylo známo, že ji pozitivně ovlivňuje terapie hypertenze, terapie dyslipidemie podáváním statinů, léčba obezity s dlouhodobým udržením 5–10% redukce původní hmotnosti, antiagregační terapie. Moderní terapie diabetu proto spočívá v komplexním ovlivnění všech uvedených faktorů.

Klinické studie, které ovlivnily léčbu diabetu, si proto můžeme rozdělit na studie intervence glykemie, intervence krevního tlaku, intervence dyslipidemie, intervence obezity z hlediska prevence či snížení rizika mikrovaskulárních komplikací, nebo z hlediska snížení rizika makrovaskulárních komplikací, tedy z hlediska snížení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality. Můžeme však zajít ještě dále a podívat se na možnosti prevence diabetu, a to jednak intervencemi u prediabetu, nebo ještě dříve u rizikových skupin populace.

Zaměřím se na klinické studie, jejichž hlavním cílem byla intervence glykemie.

Celkem jednoduché to bude pro diabetes mellitus 1. typu. Zde jsou k dispozici výsledky studie DCCT (Diabetes Control and Complications

Tab. 1. Dosahování cílových hodnot kompenzace DM – dle standard péče ČDS 2004.

	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
glykemie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	> 7,0
glykemie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	> 9,0
HbA _{1c} (%)			
• DCCT	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
• IFCC	< 4,5	4,5–6,0	> 6,0

Tab. 2. Intervence glykemie u DM 2. typu.

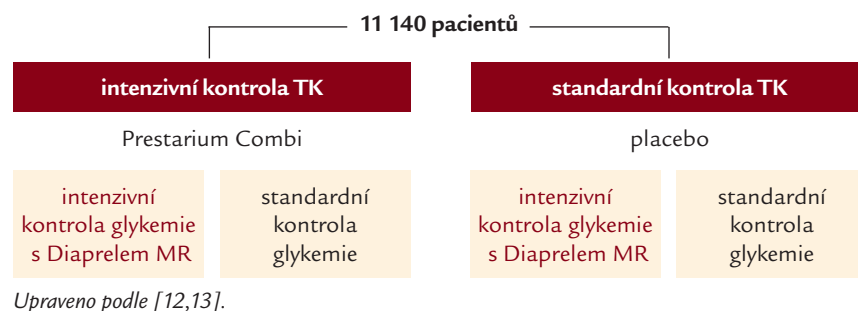
- UGDP
- UKPDS
- PROACTIVE
- ADOPT
- RECORD
- ACCORD
- ADVANCE

Trial) [1], která porovnávala výsledky léčby intenzifikovanou inzulínovou terapií (IIT) s konvenční inzulínovou terapií. Prokázala, že pomocí IIT lze dosáhnout lepší metabolické kompenzace (HbA_{1c} 7% vs 9%) a že to znamená lepší prognózu z hlediska vzniku i rozvoje mikrovaskulárních komplikací (snížení rizika vzniku a rozvoje jednotlivých mikrovaskulárních komplikací o 30–70%). Současně však těsnější metabolická kompenzace zvyšuje riziko hypoglykemie. Prodloužené sledování pacientů z DCCT – tzv. EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)/DCCT [2] potom prokázalo, že lepší kompenzace snižuje nejen riziko mikrovaskulárních, ale také makrovaskulárních komplikací.

Složitější situace je u diabetes mellitus (DM) 2. typu. To souvisí samozřejmě i s tím, že zde se nabízí více léčebných postupů (od změny životního stylu zahrnující dietu a pohybovou aktivitu přes různá perorální antidiabetika – PAD – až po inzulín) a bylo zapotřebí posoudit, jestli některý z nich neposkytuje nemocným zásadní výhodu oproti ostatním. Tab. 2 uvádí klíčové studie, kde byla intervenována různými způsoby hyperglykemie u DM 2. typu s cílem zlepšení metabolické kontroly, ale současně i s cílem posoudit vliv na rozvoj cévních komplikací diabetu a takto na prognózu nemocného. Těmto stu-

Tlaková větev: Prestarium Combi nebo placebo přidané ke stávající léčbě, zahrnující další antihypertenziva

Glukózová větev: na Diaprelu MR založená intenzivní léčba glykemie s cílem $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$ versus standardní léčba.

**Obr. 1. 2 × 2 faktoriální randomizovaná studie (2 větve, 4 podskupiny).**

diím budu věnovat dále pozornost a vynechám z nich 2 studie. Jednak UGDP, která ještě nehodnotila metabolickou kompenzaci podle glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), a je proto s ostatními studiemi těžko porovnatelná, a jednak studii RECORD, která má posoudit vliv terapie rosiglitazonem na výskyt kardiovaskulárních komplikací, ale nebyla ještě ukončena.

Za zcela základní můžeme jistě považovat studii UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [3], která představila výsledky 10letého sledování recentních diabetiků 2. typu a odpověděla na 2 základní otázky. Tou první otázkou bylo, zda lepší metabolická kompenzace znamená benefit z hlediska cévních komplikací i u diabetiků 2. typu (rozdíl mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou nemocných), a tou druhou otázkou bylo, zda z některého způsobu léčby (inzulín, sulfonylurea, metformin) pacienti profitují oproti ostatním způsobům terapie. Vedle toho si v této studii autoři všimli i vlivu léčby hypertenze na rozvoj cév-

ních komplikací [4,5]. Výsledky studie připomínají tab. 3 pro ovlivnění glykemie a tab. 4 pro ovlivnění hypertenze.

Studie UKPDS prokázala pozitivní vliv lepší metabolické kompenzace při dosaženém rozdílu 0,9% HbA_{1c} mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou diabetiků (pomocí inzulínu, metforminu a sulfonylurey) na snížení rizika mikrovaskulárních komplikací. Současně byl touto cestou zaznamenán i trend snížení rizika makrovaskulárních komplikací, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Snížení rizika makrovaskulárních komplikací bylo prokázáno jen v podskupině nemocných s obezitou či nadváhou léčených metforminem [6]. Byl prokázán vliv terapie hypertenze na rozvoj mikro- i makrovaskulárních komplikací. To, že nebyl obecně prokázán vliv lepší metabolické kompenzace na výskyt kardiovaskulárních komplikací, bylo nepochybně zklamáním. O to zajímavější a významnější jsou výsledky další 10leté observace nemocných léčených ve studii UKPDS, ale o tom až později, abych zachoval chronologii našeho poznávání.

Tab. 3. Výsledky UKPDS (glykemie).

UKPDS prokázala, že SU, MTF a I účinně snižují riziko komplikací:

komplikace související s DM	o 12%
infarkt myokardu	o 16%
mikrovaskulární komplikace	o 25%
retinopatii	o 21%
mikroalbuminurii	o 33%
extrakci katarakty	o 24%

Tab. 4. Výsledky UKPDS (TK).

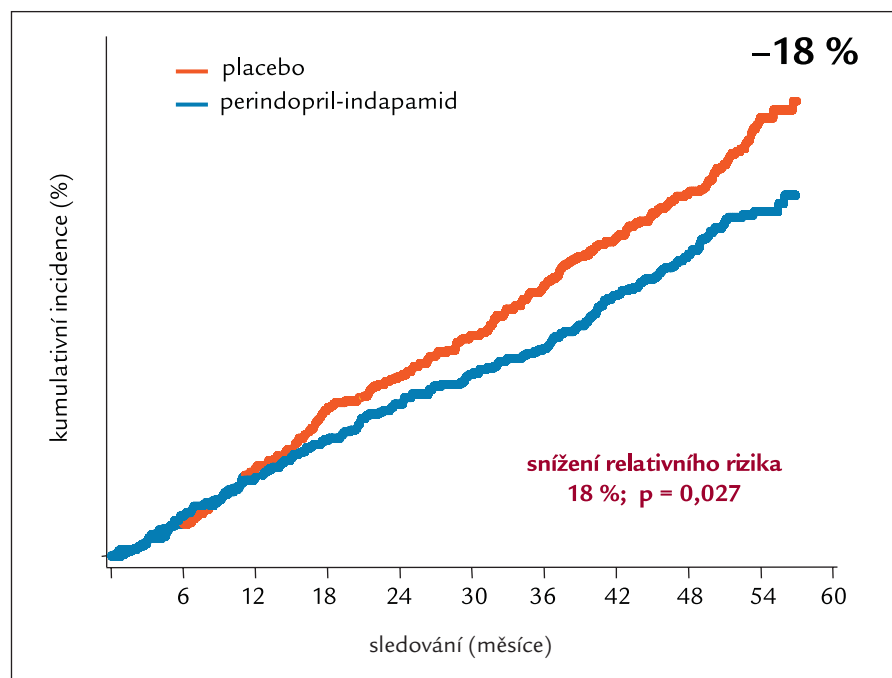
Intenzivní snížení TK snižuje:

veškeré komplikace diabetu	o 24%
úmrtí v důsledku diabetu	o 32%
cévní mozkové příhody	o 44%
srdeční selhání	o 56%
mikrovaskulární komplikace DM	o 37%

Studie UKPDS mohla hodnotit jen léky, které byly v době jejího provedení k dispozici. Novou lékovou skupinou byly glitazony a jejich přínos v léčbě DM 2. typu měly osvědčit studie PROACTIVE [7,8] a ADOPT [9].

Cílem studie PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study), jejíž výsledky byly publikovány v letech 2004 a 2005, bylo zjistit, zda pioglitazon snižuje celkovou úmrtnost a nemocnost na KV komplikace u vysoce rizikové skupiny (sekundární prevence KV komplikací) diabetiků 2. typu, a současně získat další data o bezpečnosti pioglitazonu. Jednalo se o 4letou, dvojitě slepou, randomizovanou, multicentrickou, placebem kontrolovanou, paralelně uspořádanou klinickou studii, ve které byl 5 238 pacientům náhodně přiřazen pioglitazon nebo placebo jako doplněk již užívané antidiabetické a KV medikace. Studie PROACTIVE neprokázala statisticky významný vliv pioglitazonu oproti placebu na výskyt primárního cíle, ale prokázala pro pioglitazon oproti placebu statisticky významný pokles výskytu v sekundárním cíli, který představovala společně mortalita, výskyt infarktu myokardu (s výjimkou němého) a výskyt cévních mozkových příhod. Současně studie PROACTIVE prokázala pro pioglitazon zvýšené riziko výskytu srdečního selhání (jeho manifestace na podkladě retence tekutin).

Studie ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) měla za cíl zhodnotit, zda rosiglitazon poskytuje dlouhodobější a bezpečnější kompenzaci diabetu ve srovnání s metforminem a glibenklamidem. Studie sice prokázala statisticky významně menší kumulativní incidenci selhání monoterapie rosiglitazonem oproti metforminu i glibenklamidu, ať už byla za selhání považována hodnota lačné glykémie nad 10 mmol/l nebo HbA_{1c} nad 7%. Pokud šlo o bezpečnost, byl ve studii ADOPT ve všech skupinách prokázán srovnatelný výskyt všech nežádoucích příhod, hospitalizací a úmrtí. Byl však menší výskyt KV komplikací a srdečního selhání ve skupině glibenklamidu oproti



Obr. 2. Kardiiovaskulární mortalita – tlaková větev.

metforminu a rosiglitazonu ($p \leq 0,05$) a menší výskyt fraktur u žen ve skupině glibenklamidu i metforminu oproti rosiglitazonu ($p \leq 0,05$).

Výsledky obou studií nevedly v mezinárodních doporučeních k upřednostnění glitazonů před ostatními léčebnými možnostmi.

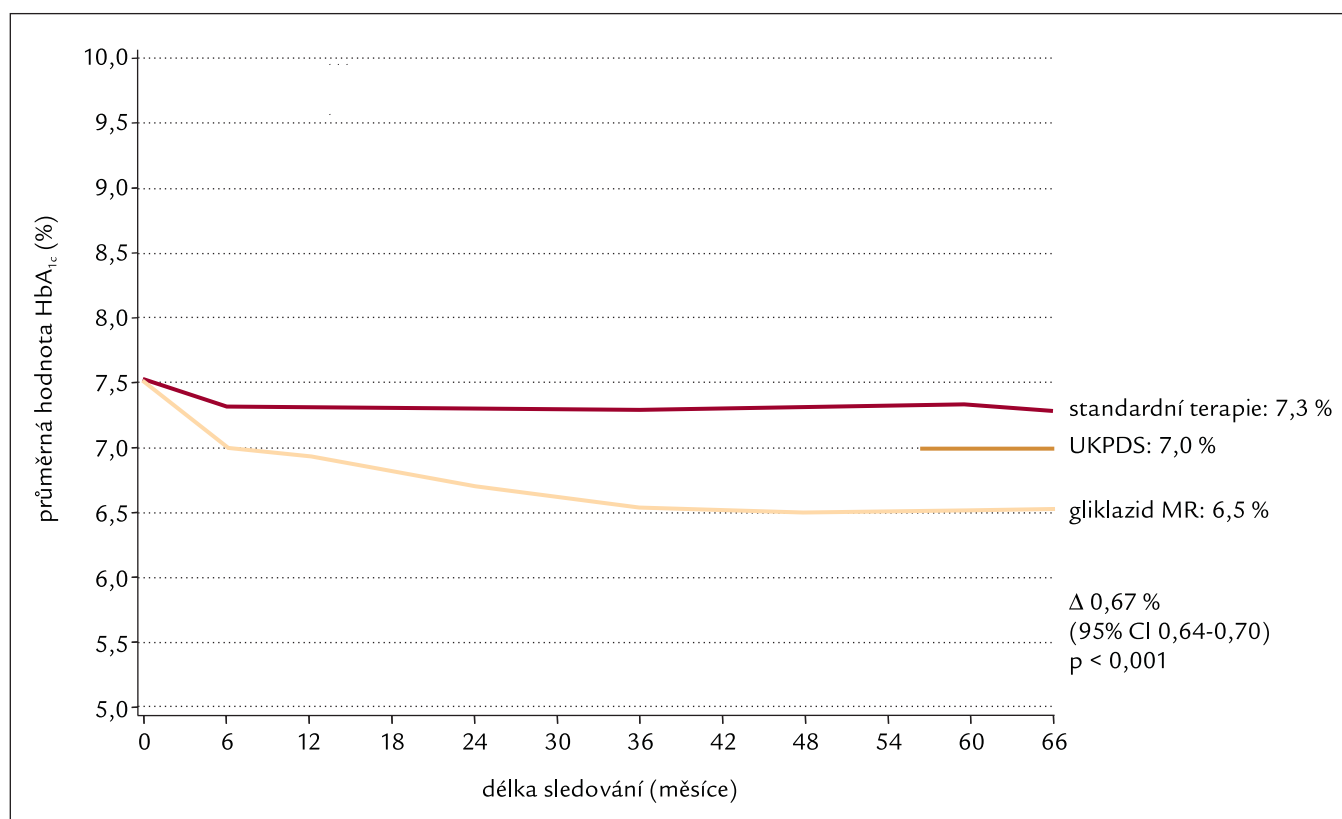
Ve studii UKPDS bylo v intenzivní větvi dosaženo HbA_{1c} 7% dle DCTT (tedy 5,3% dle IFCC). Studie tedy nemohla odpovědět, zda-li těsnější metabolická kompenzace znamená další profit pro diabetika 2. typu. Tuto otázku měla zodpovědět studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [10], jako multiintervenční studie u 10 251 pacientů s DM 2. typu s vysokým KV rizikem. V intervenci glykémie měla v intenzivní větvi za cíl HbA_{1c} pod 6% dle DCCT oproti standardní větvi s cílem HbA_{1c} 7–7,9% dle DCCT.

Tato studie sice ještě nebyla ukončena, takže výsledky ostatních intervencí (dyslipidemie, hypertenze) nejsou ještě k dispozici, ale předčasně byla počátkem roku 2008 ukončena bezpečnostním orgánem dohlížejícím na průběh studie (NHLBI) právě větev intenzivní intervence glykémie pro o 20% větší mortalitu oproti větvi standardní intervence glykémie (ve skupině intenzivní

léčby zemřelo 257 subjektů hodnocení z 5 128, zatímco ve skupině standardní léčby zemřelo 203 subjektů hodnocení z 5 123). Dosažený HbA_{1c} v intenzivní větvi byl $\leq 6,4\%$ a byl konstatován vyšší výskyt závažných hypoglykemií ve skupině intenzivně léčených.

Na krátké období, přesněji do uveřejnění výsledků studie ADVANCE, zavládla obava, zda není těsnější kompenzace DM 2. typu riziková.

Studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) [11], jako největší multicentrická randomizovaná studie intenzivní kontroly glykémie (Gliklazid MR) a snížení krevního tlaku (Perindopril + Indapamid) u 11 140 diabetiků 2. typu, trvala 4,3 roku. Ačkoliv využívala léků firmy Servier, byla designována, provedena, analyzována a interpretována nezávisle na sponzorech, a to National Health & Medical Research Council of Australia. Design studie ukazuje obr. 1. Výsledky intervence krevního tlaku byly známy už v roce 2007, jednalo se o průkaz 18% poklesu KV mortality pro perindopril + indapamid, jak ukazuje obr. 2. Intenzivně byly očekávány výsledky intervence glykémie, protože cílový HbA_{1c} byl pod 6,5%, tedy podobně zaměřen na těsnější kontrolu kompenzace DM jako studie

Obr. 3. Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}).Obr. 4. HbA_{1c} na konci studie.

HbA _{1c}	Intenzivní léčba	Standardní léčba
> 7,5 %	10,2	32,4
7,1–7,5 %	8,7	17,4
6,6–7,0 %*	16,2	21,4
6,0–6,5 %**	43,6	20,4
< 6,0 %	21,3	8,4

glimepirid MR: 2/3 pacientů dosáhly kompenzaci HbA_{1c} pod 6,5 %***

Odpovídá doporučeným hodnotám guidelines *ADA, ** EASD/IDF

*** Dle kalibrace DCCT – odpovídá 4,8 % dle IFCC

ACCORD. Ve skupině intenzivní kontroly glykémie byl přednostně využíván glimepirid MR, jinak ale mohli zkoušet všechny dostupné způsoby léčby DM 2. typu. Pokles HbA_{1c} v obou skupinách ve studii ADVANCE dokumentuje obr. 3 a obr. 4 potom ukazuje, že subjektů hodnocení dosahující jednotlivých úrovní kompenzace dle HbA_{1c} v obou skupinách. Výsledky jsou velmi dobré v obou skupinách, když hodnoty HbA_{1c} pod 6,5 % dle DCCT dosáhlo 65 % pacientů v intenzivní skupině a 30 % pacientů ve skupině standardní léčby

a hodnoty HbA_{1c} pod 7 % dokonce 80 % pacientů v intenzivní skupině a 50 % ve standardní skupině. Intenzivní kontrola glykémie vedla ke statisticky významnému poklesu výskytu mikrovaskulárních komplikací a poklesu (bez statistické signifikance) i makrovaskulárních komplikací. Nejpodstatnější je, že ve studii ADVANCE těsnější kompenzace neznamenal vyšší KV mortalitu, na rozdíl od studie ACCORD. Proto je zapotřebí hledat příčinu vyšší mortality ve studii ACCORD. Vysvětlení může podat obr. 5, kde je vidět rychlý razantní pokles HbA_{1c} naproti pozvolnému a men-

šímu poklesu ve studii ADVANCE a s tím související rozdíl ve výskytu hypoglykemií, které jsou rizikové.

Ještě povzbudivější pro zastánce těsnější kompenzace diabetu jsou koncem roku 2008 publikované výsledky další 10leté observace pacientů sledovaných ve studii UKPDS. V tomto observačním období nebyl mezi původně intenzivně léčenými pacienty a pacienty ve skupině konvenční léčby nadále zaznamenán rozdíl v HbA_{1c}, přesto došlo mezi oběma skupinami ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu KV mortality, ve prospěch původně intenzivně léčené skupiny (obr. 6).

Přínos těsné kompenzace DM se projeví až s odstupem více let.

Závěry

V léčbě DM 1. typu upřednostňujeme IIT včetně kontinuální subkutánní infuze inzulínu (CSII) s cílem dosažení co nejlepší metabolické kompenzace. Hlavní limitací této snahy jsou hypoglykémie.

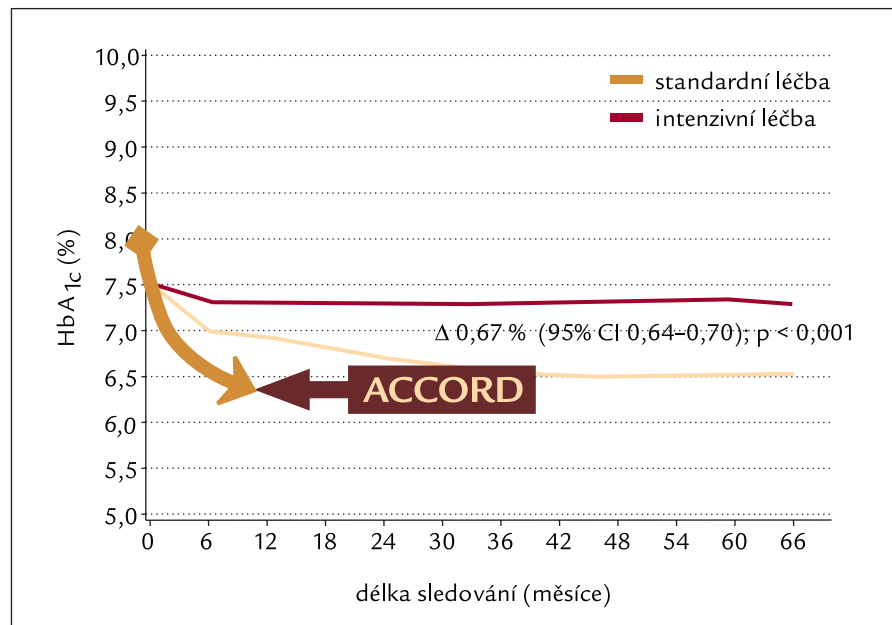
Pro DM 2. typu lze konstatovat, že pacienti rovněž profitují z intenzivnější kontroly glykémie, a to platí jak pro mikro-

tak i makroaskulární komplikace. Komplexní intervence hyperglykemie, hypertenze, dyslipidemie, obezity a hyperkoagulačního stavu potom nejvíce zlepšuje prognózu nemocného s DM 2. typu.

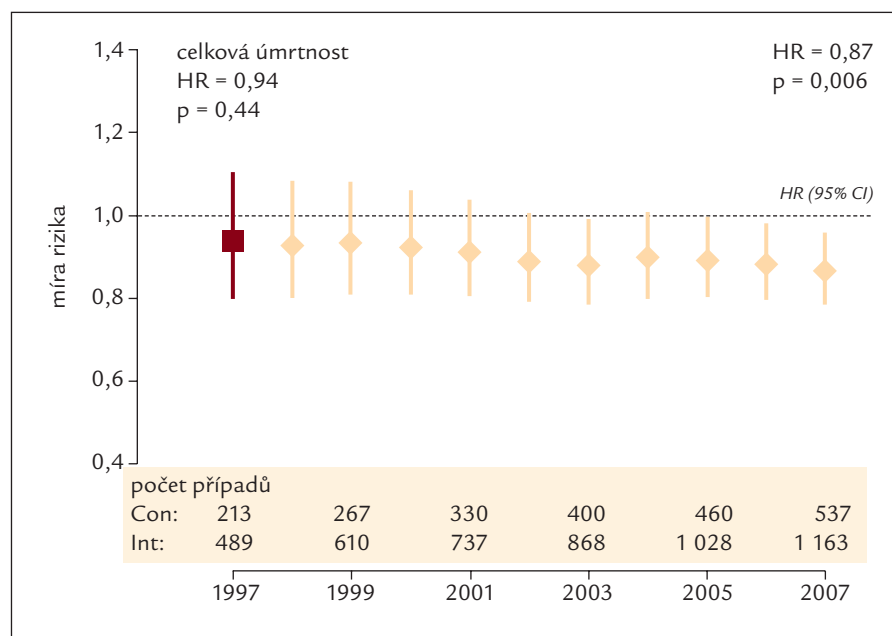
Z hlediska hodnot glykemií jsou naše cíle správné. Za neuspokojivou kompenzaci bychom měli považovat hodnotu HbA_{1c} nad 7 % dle DCCT (tedy nad 5,3 % dle IFCC), ale je zapotřebí tyto cíle individualizovat. Protože na cestě k těmto cílům jsme limitováni rizikem hypoglykemií, postprandiálních hyperglykemií, kolísáním glykemií, nárůstem hmotnosti a progresivním úbytkem β -buněk v průběhu onemocnění.

Literatura

1. The DCCT 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.
2. DCCT/EDIC. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–2569.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
5. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
7. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5 238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647–1653.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular



Obr. 5. ADVANCE vs ACCORD: A1c.



Obr. 6. UKPDS: kompenzace a mortalita.

- lar Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. For the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
10. ACCORD, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
11. ADVANCE collaboration Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

12. Rationale and design of the ADVANCE study. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 4): S21–S28.

13. ADVANCE collaboration Group ADVANCE-Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 2005; 22: 1–7.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.
www.fnusa.cz
e-mail: jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009