

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Korzyści z 10-letniej intensywnej kontroli glikemii utrzymują się po następnych 10 latach obserwacji - wnioski z badania UKPDS 80

Benefits of 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes persist after the next 10 years of observation - conclusions from the UKPDS 80 study

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowano intensywną kontrolę glikemii rozpoczynaną pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub metforminą (u osób otyłych lub z nadwagą), w porównaniu z grupą standardowej kontroli glikemii rozpoczynanej samą dietą, charakteryzowali się mniejszym ryzykiem powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy. Ponadto u chorych otyłych otrzymujących metforminę odnotowano znaczącą redukcję ryzyka zawału serca. Celem badania UKPDS 80 było sprawdzenie czy podtrzymanie intensywnej kontroli glikemii wpływa korzystnie na ryzyko zgonu oraz zdarzenia mikro- i makronaczyniowe w obserwacji długoterminowej. *Geriatrics 2011; 5: 167-172.*

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, intensywna kontrola glikemii, zdarzenia mikro- i makronaczyniowe

Summary

In UKPDS study (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) patients with type 2 diabetes mellitus who received intensive glucose control starting with sulfonylurea, insulin or metformin (in overweight patients) had a lower risk of microvascular complications than did those receiving conventional dietary therapy. Additionally, in overweight patients who received metformin, risk of myocardial infarction was significantly reduced. The aim of UKPDS 80 study was to determine whether this improved glucose control had a long-term effect on death risk and micro- and macrovascular outcomes. *Geriatrics 2011; 5: 167-172.*

Keywords: type 2 diabetes, intensive glucose control, micro- and macrovascular outcomes

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zwiększenia chorobowości i umieralności u chorych na cukrzycę [1]. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje, że wczesna intensywna kontrola glikemii ogranicza odległe powikłania naczyniowe oraz może spowodować przedłużenie czasu przeżycia i czynności komórek beta trzustki. Ścisła kontrola glikemii ma podstawowe znaczenie w ograniczaniu częstości retinopatii, nefropatii i neuropatii u chorych na cukrzycę, a wyniki badań wskazują, że dzięki wczesnemu rozpoczęciu terapii oraz uzyskaniu dobrej kontroli glikemii można zapobiec wystąpieniu powikłań mikronaczyniowych w późniejszych latach (co jest spowodowane wywołaniem tzw. „pamięci metabolicznej”) [2-5]. Wyniki badania UKPDS 33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dowodzą, że u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 intensywna kontrola glikemii istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wszystkich mikronaczyniowych punktów końcowych w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem [2].

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem prospektywnego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą grup równoległych oraz wielośrodkowego badania UKPDS 80 była odpowiedź na pytanie czy prowadzona przez około 10 lat u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 intensywna kontrola glikemii, rozpoczynana pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, a u chorych z masą ciała > 120% masy idealnej metforminą, w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii, wpływa korzystnie na ryzyko zgonu oraz powikłań mikro- i makroangiopatycznych w obserwacji długoterminowej [6].

Punkt końcowy stanowiły:

- jakkolwiek punkt końcowy związany z cukrzycą (nagły zgon, zgon spowodowany hiperglikemią lub hipoglikemią, zawał serca, dławica piersiowa, niewydolność serca, udar mózgu, niewydolność nerek, amputacja, krwotok do ciała szklatego, fotokoagulacja siatkówki, ślepotą jednego oka, operacja zaćmy),
- zgon związany z cukrzycą (zgon spowodowany zawałem serca, udarem mózgu, chorobą tętnic obwodowych, chorobą nerek, hiperglikemią, hipoglikemią lub nagły zgon),
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,

- zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem,
- udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem,
- choroba tętnic obwodowych (amputacja co najmniej 1 palca lub zgon spowodowany chorobą tętnic obwodowych),
- powikłania mikronaczyniowe (krwotok do ciała szklatego, fotokoagulacja siatkówki, niewydolność nerek) [6].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Grupę badaną stanowiło 3277 chorych uczestniczących w badaniu UKPDS 33, z noworozpoznaną cukrzycą typu 2 ze stężeniem glukozy na czczo > 108 mg/dl w dwóch kolejnych badaniach [2,6].

Po 3 miesiącach stosowania diety, chorych zrandomizowano do grupy leczonej jedynie dietą ($n = 880$ chorych), do grupy leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną ($n = 2118$ chorych) lub do grupy leczonej metforminą w przypadku masy ciała > 120% masy idealnej ($n = 279$ chorych). Dla grupy leczonej metforminą grupą kontrolną byli chorzy z grupy leczonej dietą spełniający kryteria włączenia do grupy leczonej metforminą ($n = 309$ chorych) [6].

Po zakończeniu trwającego około 10 lat badania UKPDS 33 objęto chorych 10-letnim programem obserwacyjnym. Przez pierwsze 5 lat obserwacji badano chorych co roku w ośrodkach klinicznych uczestniczących w badaniu UKPDS. Przez kolejne 5 lat obserwacji do chorych wysyłano kwestionariusze dotyczące jakości życia i korzystania z opieki zdrowotnej, natomiast do ich lekarzy rodzinnych kwestionariusze na temat ewentualnych punktów końcowych. Po zakończeniu badania w obserwacji pozostało 379 chorych w grupie leczonej początkowo dietą, 1010 chorych w grupie uprzednio leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną i 136 chorych leczonych początkowo metforminą [6].

Wyjściowo w chwili rozpoczęcia przedłużonej obserwacji badane grupy nie różniły się znamienne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem masy ciała i BMI (body mass index, wskaźnik masy ciała), glikemii na czczo, odsetka hemoglobiny glikowanej i stężenia kreatyniny w surowicy (Tabela 1) [6].

Tabela 1. Badanie UKPDS 80 - wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania [6]

Cecha	Pochodne sulfonilomocznika lub insulina vs grupa kontrolna	Metformina vs grupa kontrolna
Wiek	63 lata	64 lata
Mężczyźni	60%	46%
Rasa biała	81%	84,5%
Masa ciała (mediana)	80 vs 79 kg; p = 0,01	86,5 kg
BMI	29,3 vs 28,7 kg/m ² ; p = 0,005	32 kg/m ²
Glikemia na czczo	161 vs 178 mg/dl; p < 0,001	179,5 mg/dl
Odsetek hemoglobiny glikowanej	7,9% vs 8,5%; p < 0,001	8,65%
Ciśnienie tętnicze skurczone/rozkurczone	138,5/77 mmHg	140/77,5 mmHg
Stężenie cholesterolu całkowitego	197 mg/dl	202 mg/dl
Stężenie cholesterolu frakcji LDL	126 mg/dl	129,5 mg/dl
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	42,5 mg/dl	41 mg/dl
Stężenie triglicerydów	mediana 127,5 mg/dl	mediana 150 mg/dl
Stężenie kreatyniny	mediana 1,02 mg/dl	mediana: 1,03 vs 0,96 mg/dl; p = 0,03

BMI - wskaźnik masy ciała

Wyniki badania

Po 10 latach obserwacji w grupie leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną obserwowano redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń zależnych od cukrzycy o 9 procent (RR: 0,91; 95% CI: 0,83-0,99; p = 0,04), zaś w grupie leczonej metforminą o 21 procent (RR: 0,79; 95% CI: 0,66-0,95; p = 0,01) (Rycina 1) [6].

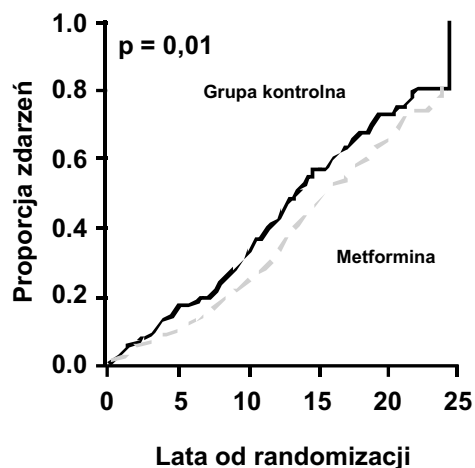
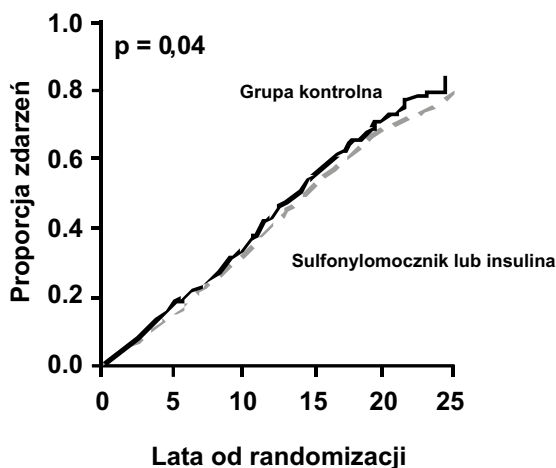
W grupie pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny obserwowano 17-procentową redukcję zgonów

w przebiegu cukrzycy (RR: 0,83; 95% CI: 0,73-0,96; p = 0,01), zaś w grupie metforminy aż 30-procentową redukcję (RR: 0,70; 95% CI: 0,53-0,92; p = 0,01) [6].

Ilość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny uległa redukcji o 13 procent w grupie pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny (RR: 0,87; 95% CI: 0,79-0,96; p = 0,007) oraz o 27 procent w grupie metforminy (RR: 0,73; 95% CI: 0,59-0,89; p = 0,002) (Rycina 2) [6].

W zakresie ilości zawałów serca grupa pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny charakteryzowała się

Jakikolwiek punkt końcowy związany z cukrzycą



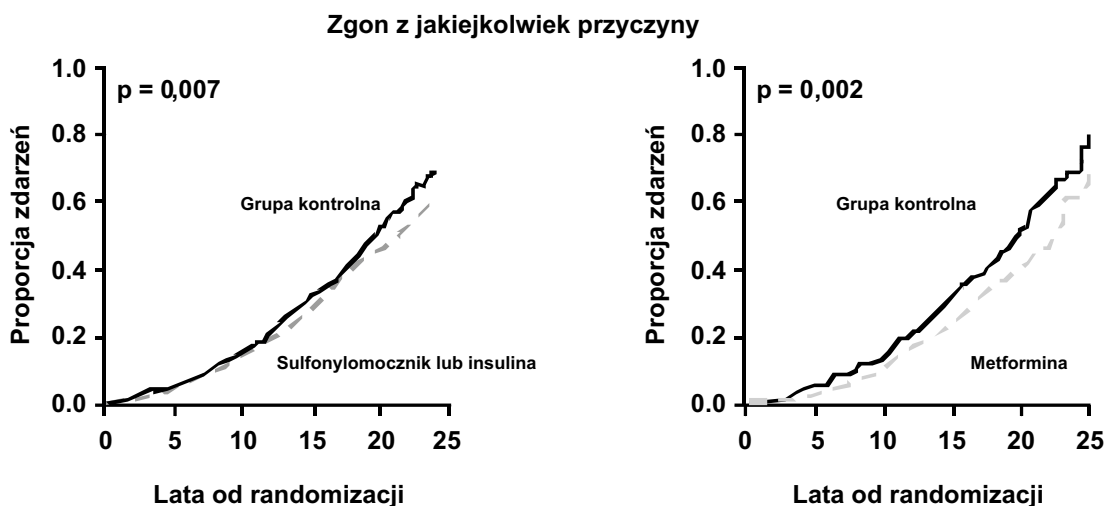
Rycina 1. Badanie UKPDS 80 - redukcja zdarzeń zależnych od cukrzycy o 9 procent w grupie leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną oraz o 21 procent w grupie leczonej metforminą [6]

15-procentową redukcją (RR: 0,85; 95% CI: 0,74-0,97; $p = 0,01$), zaś grupa metforminy 33-procentową redukcją (RR: 0,67; 95% CI: 0,51-0,89; $p = 0,005$) (Rycina 3) [6].

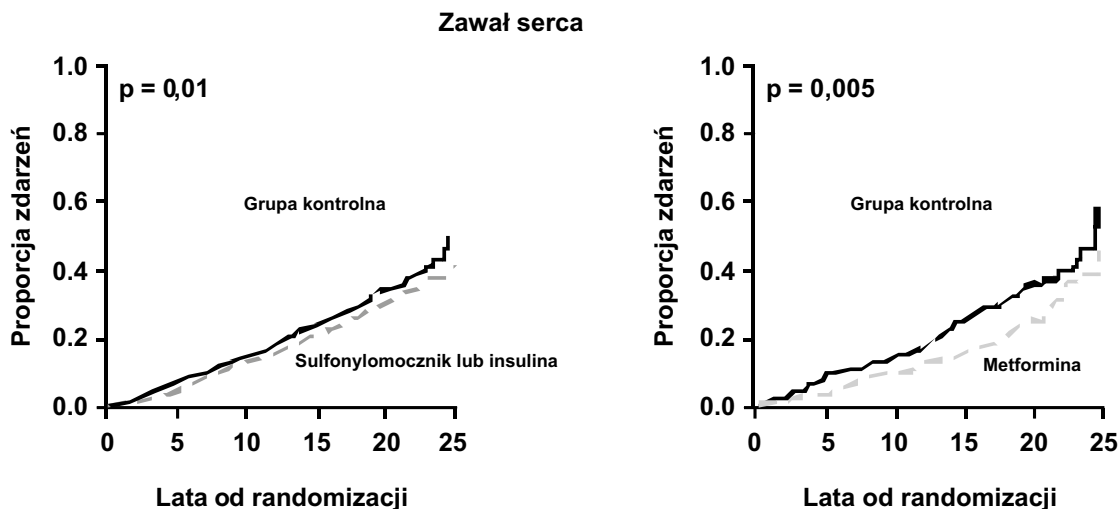
W grupie leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną obserwowano także redukcję o 24 procent ilości chorób mikronaczyniowych (RR: 0,76; 95% CI: 0,64-0,89; $p = 0,001$), bez różnic w liczbie udarów i chorób naczyń obwodowych w porównaniu z grupą

kontrolną. W grupie leczonej metforminą nie obserwowano różnic w liczbie udarów, chorób naczyń obwodowych i chorób mikronaczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną [6].

Dokładną charakterystykę punktów końcowych w grupie pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny oraz w grupie metforminy w porównaniu z grupą kontrolną przedstawiono w tabelach 2 i 3 [6].



Rycina 2. Badanie UKPDS 80 - redukcja ilości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 13 procent w grupie leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną oraz o 27 procent w grupie leczonej metforminą [6]



Rycina 3. Badanie UKPDS 80 - redukcja ilości zawałów serca o 15 procent w grupie leczonej pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną oraz o 33 procent w grupie leczonej metforminą [6]

Tabela 2. Badanie UKPDS 80 - intensywne kontrola glikemii rozpoczynana pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii rozpoczynaną samą dietą, u chorych na cukrzycę typu 2 po 10 latach od zakończenia interwencji w badaniu z randomizacją (łącznie wyniki badania z randomizacją i obserwacji po zakończeniu badania z randomizacją, mediana 16,8 roku) [6].

Punkt końcowy badania	Grupa kontrolna (%)	Grupa pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny (%)	HR (95% CI)	RRR (95% CI)	NNT (95% CI)
Jakikolwiek punkt końcowy związany z cukrzycą	60	57,6	0,91 (0,83-0,99)	9% (0,6-11)	30 (15-272)
Zgon związany z cukrzycą	26	22,6	0,83 (0,73-0,96)	17% (3-24)	26 (16-112)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	47,2	42,6	0,87 (0,79-0,96)	13% (3-16)	22 (14-74)
Zawał serca	28	24,8	0,85 (0,74-0,97)	15% (3-23)	28 (16-141)
Udar mózgu	10,2	9,5	0,91 (0,73-1,13)	9% (-12 do 26)	-
Choroba tętnic obwodowych	3,5	3,0	0,82 (0,56-1,19)	18% (-19 do 44)	-
Powikłania mikroangiopatyczne	19,5	15,7	0,76 (0,64-0,89)	24% (10-34)	24 (16-52)

HR - ryzyko względne

RRR - względna redukcja ryzyka

NNT - liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu

Tabela 3. Badanie UKPDS 80 - intensywne kontrola glikemii rozpoczynana metforminą, w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii rozpoczynaną samą dietą, u chorych na cukrzycę typu 2 po 10 latach obserwacji od zakończenia interwencji w badaniu z randomizacją (łącznie wyniki badania z randomizacją i obserwacji po zakończeniu badania z randomizacją, mediana 17,7 roku) [6]

Punkt końcowy badania	Grupa kontrolna (%)	Grupa metforminy (%)	HR (95% CI)	RRR (95% CI)	NNT (95% CI)
Jakikolwiek punkt końcowy związany z cukrzycą	63,7	61	0,79 (0,66-0,95)	21% (3-23)	12 (7-53)
Zgon związany z cukrzycą	29,2	23,7	0,7 (0,53-0,92)	30% (7-43)	13 (9-51)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	52,8	44	0,73 (0,59-0,89)	27% (8-32)	10 (6-25)
Zawał serca	30,6	23,7	0,67 (0,51-0,89)	33% (9-44)	12 (8-36)
Udar mózgu	10,2	9,9	0,8 (0,5-1,27)	19% (-25 do 49)	-
Choroba tętnic obwodowych	5,1	3,8	0,63 (0,32-1,27)	36% (-26 do 67)	-
Powikłania mikroangiopatyczne	19	19,3	0,84 (0,6-1,17)	15% (-15 do 37)	-

HR - ryzyko względne

RRR - względna redukcja ryzyka

NNT - liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu

Komentarz Autorów

Badanie UKPDS 80 wykazało, że prowadzona przez około 10 lat u chorych ze świeżo rozpoznaną

cukrzycą typu 2 intensywne kontrola glikemii w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii, wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu oraz powikłań mikro- i makroangiopatycznych w obserwacji trwa-

jącej około 10 lat po zakończeniu badania z randomizacją. Korzyść ta szczególnie jest widoczna u chorych z otyłością lub nadwagą otrzymujących metforminę.

Wnioskować należy, że od chwili wykrycia cukrzycy typu 2 powinno się prowadzić konsekwentnie leczenie mające na celu pełne wyrównanie gospodarki węglowodanowej. Brak tego wyrównania w początkowym okresie leczenia cukrzycy typu 2, będzie w przyszłości rzutował na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych i przeżywalność chorych.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
☎ (+48 42) 639-30-80
✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. National Institutes of Health: National Diabetes Statistics, 2011. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/> .
2. 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;352:837-53.
3. 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;329:977-86.
4. 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;352:854-65.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY i wsp. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.