



# Těsná kompenzace glykemie a vaskulární komplikace u pacientů. Studie ADVANCE

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

2. LF UK Praha

MUDr. Jana Pafčugová, FN Motol

*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) studie byla navržena s cílem zhodnotit efekt snížení hladiny glykovaného hemoglobinu na 6,5 % a méně na výskyt závažných vaskulárních komplikací v široké skupině pacientů s DM 2. typu.*

Část studie, která byla ukončena v červnu 2007, hodnotila vliv snížení krevního tlaku léčbou kombinací perindopril a indapamid a ukázala snížení rizika závažných vaskulárních komplikací a úmrtí bez ohledu na vstupní hodnotu krevního tlaku. V druhé části studie ADVANCE bylo cílem intenzivní intervence hyperglykemie založené na gliclazidu MR (tablety s řízeným uvolňováním) dosáhnout těsnou kompenzací (glykovaný hemoglobin nižší nebo rovný 6,5% /DCCT/).

## Studie ADVANCE –

je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická studie prováděná ve 215 centrech ve 20 státech Asie, Austrálie, Evropy a Jižní Ameriky. Studie byla iniciována vědci, její plán, provedení, analýza dat a jejich interpretace byly provedeny nezávisle na sponzorech.

## Soubor pacientů

Do studie byli zařazeni nemocní s anamnézou diabetes mellitus 2. typu od 30-ti let a více, věk pacientů při vstupu do studie musel být 55 let a více, s anamnézou závažné makrovaskulární či mikrovaskulární komplikace nebo s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik cévních onemocnění.

## Léčba

Potenciálně vhodní účastníci začínali šesti-týdenní vstupní (run-in) periodou, během které pokračovala běžná kompenzace glykemie a pacienti dostávali fixní kombinaci perindopril a indapamid. Pacienti, kteří léčbu tolerovali, byli následně randomizováni k terapii kombinací perindopril a indapamid nebo placebem a k těsné kompenzací glykemie (s cílovou hodnotou glykovaného hemoglobinu  $\leq 6,5\%$

/DCCT/) nebo standardní kompenzací glykemie (cílová hodnota glykovaného hemoglobinu byla definována na základě místních doporučení). Pacienti, kteří byli randomizováni k těsné kompenzací glykemie užívali gliclazid (MR formu, 30 nebo 120 mg denně) a museli přerušit užívání jiných derivátů sulfonylurey. Časování, výběr a dávkování všech ostatních léků bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře.

## Cíle

Primárním cílem studie bylo sledování kombinace makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Makrovaskulární komplikace byly definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nebo nefatální cévní mozková příhoda. Mikrovaskulární komplikace byly definované jako nově vzniklá nebo progredující nefropatie (tzn. vznik makroalbuminurie, definované jako poměr močového albuminu a kreatininu více než 300  $\mu\text{g}$  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).

Předdefinované sekundární cíle byly: 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 kognitivní funkce, demence a hospitalizace 24 hodin a více. Hypoglykemie byla definována jako hladina glukózy 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 hypoglykemií zaléčit (byla vyžádána pomoc další osoby).

## Výsledek

Od června 2001 do března 2003 bylo registrováno 12 877 vhodných pacientů, z nich 1737 (13,5%) vyřazeno před randomizací a 11 140 (86,5%) randomizováno. Průměrná doba sle-

dování byla 5 let. Průměrná koncentrace glykovaného hemoglobinu byla 7,5% a průměrná glykemie nalačno 8,5 mmol/l. Na začátku studie 91% pacientů užívalo perorální antidiabetika.

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 0,67 procentního bodu a glykemie nalačno o 1,2 mmol.

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;  $p < 0,001$ ). Průměrná hmotnost pacientů na konci sledování byla o 0,7 kg vyšší ve skupině s těsnou kompenzací ( $p < 0,001$ ). Léčba hypotenzivy, hypolipidemiky a antiagregancí byla na konci sledování stejná v obou skupinách.

## Incidence primárních cílů

Celkově došlo k 2125 makrovaskulárním či mikrovaskulárním příhodám: 18,1% ve skupině s těsnou kompenzací glykemie a 20% ve skupině standardně kompenzované (hazard ratio HR 0,90; interval spolehlivosti (CI), 0,82-0,98;  $p = 0,01$ ). Strategii 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).

## Výskyt úmrtí a sekundárních cílů

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

Závažné hypoglykemické stavy byly častěji pozorovány u skupiny s těsnou kompenzací glykemie: 150 nemocných (2,7 %) prodělalo nejméně jednu epizodu závažné 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 s těsnou kompenzací glykemie tak došlo k ročnímu průměrnému výskytu 0,7 příhod těžké hypoglykemie na 100 pacientů, ve skupině se standardní kompenzací 0,4 epizod hypoglykemie na 100 pacientů. Také výskyt méně závažných hypoglykemií byl častější ve skupině s těsnou kompenzací glykemie (120 vs. 90 epizod na 100 pacientů ročně). Bez jediné hypoglykemie během celé doby sledování bylo 47 % pacientů ve skupině s těsnou kompenzací a 62 % ve standardně léčené skupině.

### Podskupiny pacientů

Účinnost těsné kompenzace glykemie na výskyt významných cévních příhod byl shodný ve všech podskupinách.

### Diskuze

Ve studii ADVANCE strategie těsné kompenzace glykemie gliclazidem MR a dalšími nezbytnými léky snížila průměrně glykovaný hemoglobin k hodnotě 6,5% u široké skupiny pacientů s DM 2. typu a snížila incidenci kombinovaného cíle 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 DM. Ve skupině těsné kompenzace glykemie bylo zvýšeno riziko vzniku závažné 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 studijními skupinami v celkové mortalitě nebo úmrtí v důsledku kardiovaskulární příčiny na rozdíl od randomizované studie ACCORD, ve které byly dosaženy podobné hladiny glykemie strategií těsné kompenzace. Nebyl potvrzen nárůst mortality, který vedl ve studii ACCORD k předčasnému ukončení 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 na větším souboru pacientů nelze vyloučit. Na základě observačních dat, zabývajících se vztahem mezi glykovaným hemoglobinem a kardiovaskulárními příhodami a metaanalýz předchozích randomizovaných studií s kompenzací glykemie, 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 od-

povídaly 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 pro snížení krevního tlaku (nižších hodnot krevního tlaku) ve skupině s těsnou kompenzací glykemie je nejasné. Rozdíl v krevním tlaku hned po randomizaci může být důsledkem časného vlivu studijního léčebného režimu. 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 signifikantně vyšší incidence hypoglykemií (3 závažné případy/1000 pacientů/rok). Nicméně celkové riziko těchto komplikací bylo nízké. Téměř polovina pacientů, kteří podstoupili těsnou kompenzací glykemie nemělo během období sledování jedinou epizodu hypoglykemie (závažnou nebo méně významnou). Podíl pacientů s nejméně jednou závažnou epizodou hypoglykemie byl v UKPDS ročně kolem jedné čtvrtiny i přesto, že hodnota glykovaného hemoglobinu byla nižší u pacientů ve studii ADVANCE.

Ve studii ADVANCE snížila léčba gliclazidem MR a dalšími léky ve skupině těsné kompenzace glykemie hodnoty glykovaného hemoglobinu průměrně na 6,5 %. Nebylo zjištěno, že tato léčebná strategie zvyšuje úmrtnost. 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, i když mírný efekt není vyloučen. 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 1/5, což prokázalo význam těsné kompenzace glykemie v prevenci mikrovaskulárních komplikací DM 2. typu.

### Literatura

The ADVANCE Collaboration Group; Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 24: 2560-2572, 2008.