

Antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkövetései

I. A vizsgálatok fontosabb eredményei

Jermendy György dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Az antihyperglykaemiás (antidiabetikus) kezelés és a diabetes idült szövődményeinek alakulása régóta a diabetológiai kutatások előterében áll. A glykaemiás kontroll és a szövődmények kialakulásának összefüggése terén alapvető ismeretekhez jutottunk az 1-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), illetve a 2-es típusú cukorbetegség körében folytatott UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) alapadatainak és utánkövetésének publikációjakor. A két, úgynevezett „mérőöldkő”-tanulmányon túlmenően a szakirodalomban több olyan randomizált, kontrollált, nagy klinikai vizsgálat lelhető fel, amelynek obszervációs jellegű utánkövetését szintén megvalósították. Ezek a megfigyelések – többek között – megalapozták a metabolikus memória, illetve a metabolikus örökség fogalmát. A közlemény az áttekintett vizsgálatok fontosabb eredményeit összegzi.

Orv Hetil. 2018; 159(15): 575–582.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, antidiabetikus kezelés, glykaemiás kontroll, cardiovascularis szövődmények, metabolikus memória, metabolikus örökség

Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment

I. Main results of the studies

The effect of antihyperglycaemic (antidiabetic) treatment on the late diabetic complications is one of the most important research areas in clinical diabetology. The relationship between glycaemic control and late micro- and macrovascular complications was highlighted by the results of the DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) with type 1 and by the UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) with type 2 diabetic patients. In these studies, observational follow-up investigations were also performed after the close-out of the randomized phase of the trial. In addition to these landmark studies, other randomized, controlled efficacy trials were also performed with observational follow-up investigations resulting in the development of the concept of metabolic memory or metabolic legacy. In this article, the main results of the studies are summarized.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic treatment, glycaemic control, cardiovascular complications, metabolic memory, metabolic legacy

Jermendy Gy. [Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment. I. Main results of the studies]. Orv Hetil. 2018; 159(15): 575–582.

(Beérkezett: 2018. január 7.; elfogadva: 2018. február 1.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACCORDION = ACCORD-On; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified-release Controlled Evaluation; ADVANCE-ON = ADVANCE-Observational Study; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; EDIC = Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; ORIGIN = Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; ORIGINALE = Origin and Legacy Effect; PROactive = PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial; VADT-F = VADT Follow-up

Az antihyperglykaemiás (antidiabetikus) kezelés és a diabetes idült szövődményeinek alakulása régóta a diabetológiai kutatások előterében áll. A glykaemiás kontroll és a szövődmények kialakulásának összefüggése terén alapvető ismeretekhez jutottunk 1993-ban az 1-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett DCCT eredményeinek megismerésekor [1]. További fontos adatok váltak ismertté 1998-ban a 2-es típusú cukorbetegek körében folytatott UKPDS alapadatainak publikációjakor [2, 3]. A két randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményei azóta tankönyvi adattá váltak. A két vizsgálati kohorszt a tanulmány zárása után is követték, és regisztrálták a klinikai események további alakulását. A DCCT utánkövetése a DCCT/EDIC program keretén belül zajlott-zajlik; az eredményeket folyamatosan közlik, a követés még napjainkban is tart [4]. A UKPDS-ben szereplő betegeket 10 évig követték, utánkövetésük eredményeit 2008-ban publikálták [5].

A két fenti, úgynevezett „mérőföldkő”-tanulmányon túlmenően a szakirodalomban több olyan randomizált, kontrollált, nagy klinikai vizsgálat lelhető fel, amelyek utánkövetését megvalósították. Idetartozik a cardiovascularis szövődmények alakulásának megítélésére tervezett ADVANCE, VADT és ACCORD vizsgálat; az alapvizsgálat eredményei 2008–2009-ben váltak ismertté [6–11], s valamennyi vizsgálatnál végeztek utánkövetéses megfigyeléseket is. A pioglitazonnal végzett PROactive vizsgálat szintén cardiovascularis indíttatású volt [12]. Az ez esetben megvalósított 10 éves utánkövetésnek azonban inkább az volt az indoka, hogy a pioglitazon és a húgyhólyag daganatos megbetegedése közötti potenciális összefüggésről meggyőző adatokat nyerjenek. Ehhez kicsit hasonló a glarginnal végzett ORIGIN vizsgálat, amely a glargin cardiovascularis biztonságosságát volt hivatott megítélni [13]. Az utánkövetést feltehetően az is indokolta, hogy a vizsgálat tervezésekor a glargin néhány adatbázis-elemzés alapján a daganatos betegségek kockázatonövekedésével hozták összefüggésbe. Napjainkban sokat idézik a Steno-2 vizsgálatot, amely eredetileg a microalbuminuriás 2-es típusú cukorbeteg intenzív (*versus* konvencionális) kezelésének eredményességét tesztelte [14]. A vizsgálati kohorsz utánkövetéséről több tanulmányban számoltak be.

A randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok alaperedményeinek és obszervációs jellegű utánkövetésének áttekintése sok érdekességet tartogat a gyakorló diabetológusok számára. A jelenlegi közlemény a vizsgálatok legfontosabb eredményeit összegzi.

1-es típusú diabetes: DCCT és DCCT/EDIC

A DCCT vizsgálatot 1-es típusú, fiatal cukorbeteg körében (n = 1441) végezték [1]. A vizsgálatot az 1980-as évek első felében tervezték annak megítélésére, hogy az intenzív inzulinkezeléssel tartósan biztosított közelnormoglykaemia megelőzi-e a kezdetben teljesen szövődménymentes betegek szövődményeinek kialakulását (primer prevenció csoport), illetve a már kialakult kezdeti szövődmények progresszióját (intervenció csoport). Az eredményeket az összes, 1441 cukorbeteg átlagosan 6,5 évre terjedő követése után ismertették.

A DCCT zárását követően a betegek későbbi sorsáról is adatokat gyűjtöttek. A további adatgyűjtés az EDIC keretén belül folyt [4]. Ebben a periódusban a betegek visszakérültek házi orvosukhoz, de az eredetileg konvencionális kezelésben részesült betegek számára felajánlották az intenzív inzulinkezelési módot. A DCCT/EDIC kohorszban az anyagcsere-helyzet és a microangiopathiás szövődmények összefüggésének elemzését 2000-ben, majd 2002-ben közzölték [15, 16]. Kiderült, hogy a korábban intenzíven kezelt csoportjában az évekkel korábbi jó anyagcserehelyzet okozta előny a tanulmány zárását követő obszervációs periódusban tovább érvényesül, s az ebben a periódusban is befolyással van a microangiopathiás szövődmények alakulására. A DCCT/EDIC 11. événél ismételték az értékelést a rendelkezésre álló adatokat, a közlemény 2005-ben látott napvilágot [17]. Összességében véve megállapítható, hogy az intenzív inzulinkezelés idült szövődményekkel kapcsolatos előnyös hatása fennmaradt, sőt tovább nőtt a tanulmány zárását követő évek alatt, annak ellenére, hogy ebben a periódusban az átlagos anyagcserehelyzet vonatkozásában a két csoport már nem tért el egymástól érdemben. A jelenséget a szerzők „metabolikus memória” néven említik, utalva arra, hogy az 1-es típusú cukorbeteg szervezet később, évek múltán is „emlékszik” a korábbi években biztosított jó anyagcserehelyzet előnyeire. A metabolikus memória jelenségét a cardiovascularis szövődmények kedvező alakulásán túlmenően igazolták a retinopathia diabetica, a neuropathia diabetica és a nephropathia diabetica vonatkozásában is.

A DCCT megkezdésének harmincadik, az eredmények ismertetésének huszadik évfordulója volt 2013-ban. A *Diabetes Care* 2014. januári száma több közlemény közreadásával emlékezett meg az évfordulóról [18–21]. A mortalitási adatok alakulásáról 2015-ben, 27 éves teljes követés kapcsán számoltak be [22]. A DCCT/EDIC adatai szerint az 1-es típusú diabetesben szenvedő

betegek összmortalitása nem rosszabb, mint az átlaglakosságé. Ez az adat rációfól arra a történelmi adatra, amely szerint az 1-es típusú cukorbetegség életkilátásai rosszabbak, mint az egészséges anyagcserejű egyéneké, illetve az átlagpopulációé. Az anyagcserekontrollnak azonban nagy jelentősége van, mert rosszabb anyagcserehelyzet (konvencionális kezelés, magasabb HbA_{1c}-érték) esetén a mortalitás meghaladja az átlaglakosságban megfigyelt gyakoriságot. Feltehetően a metabolikus memóriának tudható be az, hogy az intenzív terápiás ág betegek életkilátásai nem voltak rosszabbak (sőt tendenciásként jobbnak bizonyultak), mint az átlaglakosságé [23]. A kohorsz utánkövetése még jelenleg is zajlik.

2-es típusú diabetes: UKPDS és 10 éves utánkövetése

A UKPDS a 2-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett leghosszabb tartamú követéses vizsgálat. A tanulmányba 1977 és 1991 között összesen 5102 beteget vontak be (de végül csak 4209 beteget randomizáltak), valamennyien újonnan felismert 2-es típusú diabetesben szenvedtek. A követést 1997-ben zárták le, az alaperedményeket 1998-ban publikálták [2, 3]. A medián követési idő 10,0 év volt (szélső értékek: 6–20 év). A vizsgálat három ágon folyt: 1, intenzív kezelés (szulfanilurea/inzulin terápia, n = 2729); 2, konvencionális terápia (diéta, n = 1138); 3, elhízott betegek, akik metforminterápiában részesültek (n = 342). A tanulmányban mind a micro-, mind a macrovascularis szövődmények alakulását regisztrálták.

Az UKPDS legfontosabb eredményei alapvető evidenciaként állnak rendelkezésünkre. A szerzőcsoport a tanulmányban szereplő betegek későbbi sorsáról is adatokat gyűjtött [5]. A betegeket 1997 és 2002 között évente ellenőrizték a klinikai centrumokban, ekkor klinikai és laboratóriumi vizsgálatok is történtek. Később, 2002 és 2007 között a betegek állapotáról évente egy alkalommal levélben kiküldött kérdőívek segítségével tájékoztak. A teljes medián követési idő (intervenció + *post-trial* követés) 16,8 év (szélső értékek: 16–30 év) volt.

Az UKPDS adatai alapján megállapítható, hogy a tanulmány zárását követő 10 év során a macrovascularis szövődmények, a myocardialis infarctus és az összhalálos elönyösebben alakult a korábban intenzív (szulfanilurea/inzulin) *versus* konvencionális terápiás ágon, annak ellenére, hogy az anyagcserehelyzetben megmutatkozó különbség a két kezelési ág között a zárást követően rövid időn belül – véglegesen – eltűnt (1. táblázat). Elhízott 2-es típusú cukorbetegség körében igazolható volt továbbá, hogy a metforminterápia több előnye (*versus* konvencionális kezelés) a tanulmány zárása után további 10 évig fennmaradt (2. táblázat). Az észlelt jelenséget a szerzők metabolikus örökség névvel illették [5].

1. táblázat | A korábbi jobb glükózkontroll „metabolikus örökség”-e 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A UKPDS alapvizsgálat (1997) és utánkövetésének (2007) adatai

Klinikai végpontok	1997		2007	
	RRR	p-érték	RRR	p-érték
Diabetesszel összefüggő bármely végpont	12%	0,029	9%	0,040
Microangiopathiás szövődmények	25%	0,0099	24%	0,001
Myocardialis infarctus	16%	0,052	15%	0,014
Összmortalitás	6%	0,44	13%	0,007

RRR = a relatív kockázat csökkenése

(Forrás: Holman RR et al. N Engl J Med., 2008)

2. táblázat | A metforminterápia „metabolikus örökség”-e 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A UKPDS alapvizsgálat (1997) és utánkövetésének (2007) adatai

Klinikai végpontok	1997		2007	
	RRR	p-érték	RRR	p-érték
Diabetesszel összefüggő bármely végpont	32%	0,0023	21%	0,013
Microangiopathiás szövődmények	29%	0,19	16%	0,31
Myocardialis infarctus	39%	0,010	33%	0,005
Összmortalitás	36%	0,011	27%	0,002

RRR = a relatív kockázat csökkenése

(Forrás: Holman RR et al., N Engl J Med. 2008)

Cardiovascularis végpontú tanulmányok utánkövetése 2-es típusú diabetesben

Három nagy randomizált, kontrollált klinikai tanulmány (ADVANCE, VADT, ACCORD) eredményei közel egy időben váltak ismertté [6–11]. A vizsgálatok arra utaltak, hogy előrehaladott, hosszabb tartamú 2-es típusú diabetesben a jobb anyagcserekontroll érdemben csak a macrovascularis szövődményekre volt hatással, a macrovascularis (cardiovascularis) szövődmények terén érdemi kockázatsökkenést nem lehetett megfigyelni. Az adatok a „rossz metabolikus örökség” lehetőségére irányították a figyelmet. Ez azt jelenti, hogy többéves rossz anyagcserehelyzet esetén indított intervenció cardiovascularis eredményességében nem bízhatunk, mert nemcsak a jó anyagcserehelyzet kedvező, hanem a rossz anyagcserehelyzet kedvezőtlen késői utóhatására is számítani lehet. Mindhárom vizsgálati kohorsz obszervációs utánkövetését elvégezték; az adatok árnyalták az alapvizsgálat során nyert eredményeket. Itt érdemes megemlíteni a pioglitazonnal végzett PROactive [12], illetve a glarginnal végzett ORIGIN vizsgálatot [13], amelyeknél az utánkövetés során kiemelt figyelem fordult a daganatos betegségek előfordulásának regisztrálására. A cardiovascu-

laris és a renalis kockázat alakulását 2-es típusú diabetesben a Steno-2 vizsgálat [14] tanulmányozta, amelynek említését az igen hosszú utánkövetés is indokolja.

ADVANCE és ADVANCE-ON

Az ADVANCE vizsgálat a 2-es típusú cukorbetegség antihypertensív és antidiabetikus kezelésének hatékonyságát tesztelte. A 2×2 faktoriális elrendezés lehetővé tette, hogy egy tanulmányon belül külön analizálják az antihypertensív terápia, illetve az anyagcsere-vezetés eredményességét. Az irodalomban először 2007-ben a hypertoniaág adatait publikálták, az anyagcsereág adatait 2008-ban ismerhettük meg [6, 7].

Az ADVANCE-ON az ADVANCE zárását követően induló obszervációs adatgyűjtés, amelynek ideje alatt a betegek visszakerültek a háziiorvosi ellátásba, s további kezelésük a háziiorvos döntése alapján történt. A betegeket évente ellenőrizték, illetve személyes megjelenés hiányában telefonon tájékoztatták a betegek sorsáról. Az *in-trial* medián követési idő 5,0 év, a *post-trial* medián követési idő 5,4 év, a teljes (*in-trial* + *post-trial*) medián követési idő 9,9 év volt, ami azt jelenti, hogy a betegekről az eredeti randomizációtól kezdődően medián 9,9 évre terjedően gyűjtöttek adatokat [24].

A vizsgálati kohorsz közel 10 éves medián követése során az *in-trial* (randomizált, kontrollált vizsgálati) periódusban a perindopril/indapamid *versus* placeboágon megfigyelt 5,6/2,2 Hgmm vérnyomáskülönbség csökkentette az összhalálást és a cardiovascularis eredetű halálást, s ez az előny bár csökkenő jelleggel, de megfigyelhető volt a *post-trial* (a randomizált vizsgálat zárását követő, obszervációs jellegű) követési periódusban is, noha ekkor már nem volt érdemi vérnyomáskülönbség a két csoport között. Ezzel ellentétben az *in-trial* periódusban az intenzív *versus* standard antihyperglykaemiás kezelési ágon megfigyelt 0,67%-os HbA_{1c}-különbség utóhatását nem lehetett detektálni az összhalálás és a cardiovascularis eredetű halálzás terén. Mindazonáltal az anyagcsereágon az intenzív *versus* standard kezelési ágon a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázata érdemben visszaszoríthatónak bizonyult a *post-trial* periódusban is, noha ekkor már nem volt érdemi HbA_{1c}-különbség a két csoport között. Az eseményráta alakulását demonstráló görbék lefutása alapján felmerül, hogy döntően úgynevezett „*carry-on*” hatásról beszélhetünk, ami azt jelenti, hogy nem a *post-trial* periódusban kialakuló előnyről van szó, hanem az *in-trial* periódusban megfigyelt különbség nyúlik át a *post-trial* periódusra [24, 25].

VADT és VADT-F

A VADT az intenzív antihyperglykaemiás kezelés *versus* standard terápia hatását vizsgálta 2-es típusú diabetesben, az alaperedményeket 2009-ben publikálták [8].

A vizsgálatban 1791 amerikai veterán vett részt, az aktív ágon (intenzív kezelés) a HbA_{1c} átlagértéke 6,9%, a kontrollágon (standard terápia) a HbA_{1c} átlagértéke 8,4% volt. A követés medián értéke 5,6 év volt. Az intenzív antihyperglykaemiás kezelés (*versus* standard terápia) nem csökkentette a cardiovascularis szövődmények és a halálzás gyakoriságát. A tanulmány zárása után a betegek további sorsának alakulását obszervációs jelleggel mintegy 5 évig követték, az eredmények 2015-ben láttak napvilágot [26].

Az eredetileg bevont betegek 92,4%-áról tudtak adatokat gyűjteni, a teljes követés medián tartama 9,8 év volt. A HbA_{1c}-értékben az eredeti tanulmány zárásakor megmutatózó 1,5% különbség az utánkövetés harmadik évétől kezdődően 0,2–0,3%-ra csökkent. Az eredetileg az intenzív ágon szereplő (*versus* eredetileg standard terápiaiban részesülő) betegek körében az elsődleges végpont értékelhetően csökkent (esélyhányados: 0,83; 95% CI 0,70–0,99; $p = 0,04$). A cardiovascularis halálzás terén nem mutatkozott értékelhető előny (esélyhányados: 0,88; 95% CI 0,64–1,20; $p = 0,42$), az összhalálzás terén sem találtak értékelhető különbséget (esélyhányados: 1,05; 95% CI 0,89–1,25; $p = 0,54$). Összefoglalóan azt lehet mondani, hogy az intenzív (*versus* standard) antihyperglykaemiás kezelés cardiovascularis eseményeket csökkentő hatása (17%-os relatív kockázat-csökkenés) csak hosszú távon, az eredeti tanulmány zárását követő további 5 év múlva volt igazolható. A mortalitás terén azonban ebben az időpontban sem volt különbség [26]. A renalis paraméterek alakulásáról külön közleményben, 2018-ban számoltak be [27]. Ez utóbbi kimeneteli mutatót (megtartott [>60 ml/min/1,73 m²] becsült glomeruláris filtrációs rátával rendelkező betegek számát) tekintve 34% relatív előny mutatkozott a korábbi intenzív *versus* standard kezelésben részesült betegek körében (esélyhányados: 1,34; 95% CI 1,05–1,61; $p = 0,02$).

ACCORD és ACCORDION

Az ACCORD vizsgálat (2003–2009) úgynevezett kettőzött, kétszer két faktoriális elrendezése révén egyszerre három kérdés tanulmányozását tette lehetővé 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A tanulmány az intenzív antihyperglykaemiás, antihypertensív és antilipaeamiás kezelés hatékonyságát tesztelte. Az eredeti tervnek megfelelően az ACCORD vizsgálat elsődleges, összevont végpontjaként a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke előfordulását, illetve a cardiovascularis halálzást összevontan értékelték. Az összhalálzást másodlagos végpontként analizálták, de adatokat gyűjtöttek a microvascularis szövődmények alakulásáról is. Az ACCORD antihyperglykaemiás vizsgálati ágát az intenzív kezelési ágon megfigyelt össz- és cardiovascularis eredetű mortalitásnövekedés miatt idő előtt bezárták, és az eredményeket 2009-ben publikálták (a követés átlagos tartama ezen az ágon 3,5 évnek adódott) [8].

Az ACCORD statin + fibrát, illetve intenzív vérnyomás-kontroll klinikai hasznát megítélendő további két vizsgálati ágát a tervezett ideig folytatták, s átlag 4,7 év követési idő után az eredményeket 2008-ban publikálták [9, 10].

Az ACCORDION utánkövetés során a 3,7 évig tartó intenzív (*versus* standard) antihyperglykaemiás kezelés medián 8,8 évre terjedő cardiovascularis hatását értékelték [28]. A zárás utáni követési periódusban az aktuális antihyperglykaemiás terápiáról a kezelőorvos szabadon dönthetett. Az eredetileg intenzív kezelésben részesültek csoportjában a HbA_{1c}-átlagérték értékelhetően alacsonyabb volt, mint a standard kezelési csoportban, a különbség kisebb mértékben, de fennmaradt az utánkövetési periódusban is. Az elsődleges 3 pontos összevont végpont (cardiovascularis halál, nem végzetes stroke, nem végzetes myocardialis infarctus) és az összhalálozás terén nem volt különbség a két csoport között az utánkövetés során. Az ACCORD alapvizsgálatban az intenzív kezelési ágon megfigyelt cardiovascularis eredetű halálozás kockázatnövekedése (esélyhányados: 1,49; 95% CI 1,19–1,87; $p < 0,0001$) az utánkövetés során mérséklődött, de nem szűnt meg (esélyhányados: 1,20; 95% CI 1,03–1,39; $p = 0,02$).

ACCORD Eye Study – ACCORDION Eye Study

Az ACCORD Eye Study a retinopathia súlyosságának változását vizsgálta az ACCORD-kohorsz betegek között. A vizsgálati cél annak meghatározása volt, hogy a három intenzív terápia (intenzív glykaemiás kontroll, intenzív antihypertensív kezelés, fibrát + statin) csökkentie a retinopathia progresszióját a standard kezelési ághoz, illetve a placebo + statin ághoz viszonyítva. A mindhárom ágon megfigyelt adatok együttes értékelésének eredményeit 2010-ben közzölték [29].

Az ACCORDION Eye Study az ACCORD Eye Study zárását követően 2010 és 2014 között megvalósított 4 éves utánkövetés volt annak érdekében, hogy megítéljék a randomizált vizsgálati periódusban megvalósított egyes kezelések esetleges késői utóhatását a retinopathia diabetica alakulására. Az utánkövetés ideje alatt standard glykaemiás terápiát, standard antihypertensív kezelést és csak statinterápiát alkalmaztak (a fenofibrátot elhagyták) minden betegnél, függetlenül attól, hogy korábban melyik vizsgálati ágon szerepelt a beteg [30].

Az ACCORDION Eye Study legfontosabb eredménye az, hogy a retinopathia progressziója visszaszoríthatónak bizonyult az intenzív (*versus* standard) antihyperglykaemiás kezelés eredményeképpen az ACCORD zárását követő további 4 évig, amikor a HbA_{1c}-értéket tekintve a két csoport között különbség már nem volt igazolható. A jelenség megerősíti a metabolikus memória jelenségét. A fenofibrát + statin (*versus* placebo + statin) csak a randomizált periódusban szorította vissza a retinopathia progresszióját; a kedvező hatás meg-

szűnt az ACCORD zárásakor, s nem volt igazolható az ACCORDION vizsgálatban. Ez arra utal, hogy ha a fenofibrát (+ statin) kezelés előnyét kívánjuk betegeinknek biztosítani, akkor arra csak a kezelés időtartama alatt számíthatunk, és késői előnyös hatás nem remélhető. Az intenzív (*versus* standard) vérnyomás-terápiának sem a randomizált periódusban, sem az utánkövetés ideje alatt nem volt igazolható (előnyös vagy előnytelen) hatása a retinopathia progressziójára [30].

A PROactive és utánkövetése

A PROactive arról gyűjtött adatokat, hogy a tiazolidinonok csoportjába tartozó pioglitazon csökkenti-e a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők cardiovascularis eseményeit [12]. A bevont betegek ($n = 5238$) a véletlen besorolás elve alapján a zajló antidiabetikus terápia mellett pioglitazont vagy placebót kaptak, a medián követési idő 2,9 év volt. Az elsődleges összevont cardiovascularis végpont analízisekor kiderült, hogy a pioglitazont szedők között kevesebb esemény fordult elő, mint a placebót kapók között, a relatív kockázat-csökkenés 10%-nak adódott, a változás azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,095$). A legfontosabb másodlagos végpontok (összmortalitás, nem végzetes myocardialis infarctus – kizárva a silent myocardialis infarctust –, stroke) analízisekor igazolható volt, hogy a pioglitazont szedők között kevesebb esemény fordult elő, mint a placebót kapók között, a relatív kockázat-csökkenés 16%-nak adódott ($p = 0,027$).

A PROactive vizsgálatban szereplő betegekről a tanulmány zárását követő periódusban is adatokat gyűjtöttek. Ennek indoka részben a cardiovascularis események további alakulásának feltárása volt, de nyilvánvaló cél volt az is, hogy a szerzők tanulmányozzák a húgyhólyagrak alakulását. Ennek a mellékhatásnak a lehetőségét ugyanis az alaptanulmány felvetette, ami elegendő volt ahhoz, hogy a pioglitazon biztonságosságával kapcsolatban éven keresztül aggály merüljön fel. A tanulmányt befejező 4873 beteg 74%-a lépett be a 10 évre tervezett utánkövetés obszervációs adatgyűjtésébe (az átlagos követési idő 7,8 év volt). Az utánkövetés ideje alatt az eredeti két vizsgálati ág követett betegek között nem mutatkozott különbség a cardiovascularis események alakulása terén (nem volt metabolikus örökség). Számszerűen kevesebb húgyhólyagrak esetet figyeltek meg a pioglitazon- *versus* placeboág betegek között (esélyhányados: 0,65; 95% megbízhatósági tartomány 0,33–1,28), azaz a vizsgálat nem támogatta azt a feltételezést, hogy a pioglitazon hólyagrakot okozza [31].

ORIGIN és ORIGINALE

Az ORIGIN tanulmány [13] kétszer két faktoriális elrendezése folytán egyszerre két kérdésre kereste a választ, diabetológiai vonatkozása a glarginnal kapcsolatos megfigyeléseknek van (a tanulmány másik része a napi

1 g omega-3 zsírsav hatékonyságát tesztelte). A glargin adásával kapcsolatos tanulmányban arra kerestek választ, hogy fokozott cardiovascularis kockázattal rendelkező, dysglykaemiás egyének (praediabetes és korai 2-es típusú diabetes) glarginnal folytatott inzulinterápiája (megcélözva az $\leq 5,3$ mmol/l éhomi vércukor fenntartását) csökkenti-e a cardiovascularis események gyakoriságát a standard kezelési rendszerhez viszonyítva. A követés medián tartama 6,2 év volt. A tanulmány igazolta, hogy glargin adásával fenntartható (orális antidiabetikummal vagy a nélkül) a normális (5,3 mmol/l) éhomi vércukor és a közel normális (6,2%) HbA_{1c}-érték. A glarginterápiának (a standard kezelési rendszerhez viszonyítva) ugyanakkor nem mutatkozott előnye a macrovascularis és microvascularis események alakulása terén. Ebben a vonatkozásban az ORIGIN negatív tanulmány (a cardiovascularis biztonságosság igazolható volt, de az eredeti célként megfogalmazott cardiovascularis előnyt megfigyelni nem lehetett). A glargin értékelhetően visszaszorította a diabetes kialakulását a kezdetben nem diabetezesek körében. A tanulmány egyik fontos eredménye a daganatos betegségek előfordulásával volt kapcsolatos (azonos gyakoriság mutatkozott a glarginág és a standard kezelési ág között). Ez az adat hozzájárult ahhoz, hogy végleg nyugvópontra helyezze az inzulin–daganat (glargin–daganat) közötti esetleges összefüggés vitáját (ami abban az időben a szakirodalom érdeklődésének előterében állt).

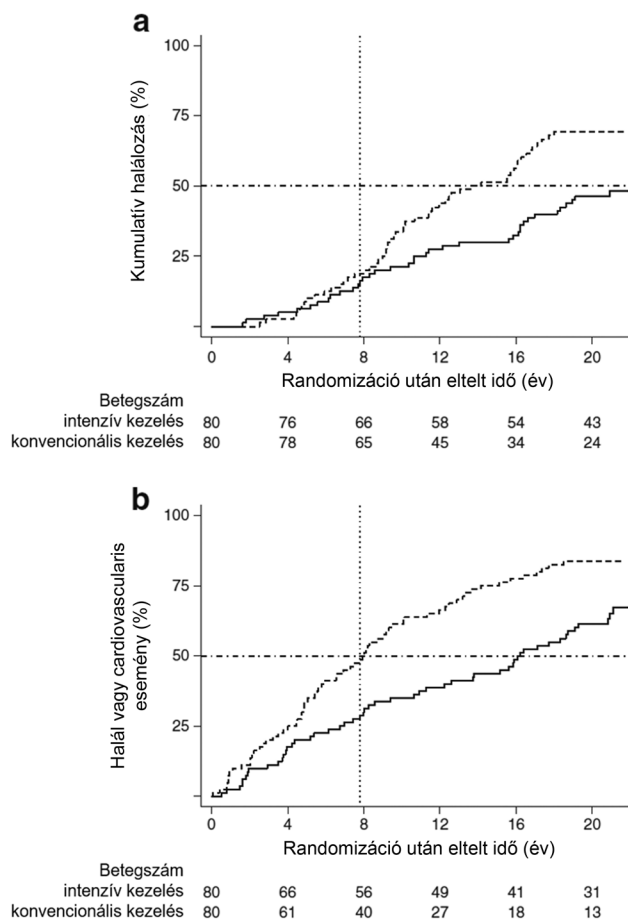
Az ORIGINALE a tanulmány zárását követő, 2,7 évre terjedő obszervációs megfigyelésének keretén belül azt vizsgálta, hogy kimutatható-e a randomizált periódusban alkalmazott intervenció esetleges utóhatása [32]. A zárást követően a glargin adását elhagyták a nem diabetezes betegek körében, a cukorbeteg antidiabetikus terápiájáról a kezelőorvos szabadon dönthetett. Az eredeti kohorsz élő betegeinek 45%-ában tudtak adatokat gyűjteni. A randomizációtól az obszervációs jellegű utánkövetés végéig terjedő periódusban (6,2 + 2,7 év) az eredeti két csoport (glargin- versus standard kezelés) között nem mutatkozott értékelhető különbség a cardiovascularis események, a daganatos betegségek előfordulása vagy az összhalálozás terén. A HbA_{1c}-érték a *post-trial* periódusban minimálisan, de statisztikailag értékelhetően alacsonyabb volt a korábban glargin-t kapók (versus korábban standard kezelésben részesülők) körében (6,6% versus 6,7%, $p = 0,025$). A tanulmány eredményei nyomán a glargin biztonságosságával kapcsolatos kételkedő észrevételek eltűntek az irodalomból.

A Steno-2 vizsgálat és utánkövetése

A Steno-2 tanulmány számos cardiovascularis kockázati tényező intenzív, célérték-orientált, multifaktoriális kezelésének eredményességét vizsgálta fokozott cardiovascularis kockázatú, microalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegek prospektív megfigyelése kapcsán. Jól körülhatárolt, egy centrumban (Steno Diabetes Center) folytatott,

nem túl nagy betegszámmal ($n = 160$) zajló, klasszikus klinikai vizsgálatról van szó, amelynek eredményeit a szakma sokat citálja [14].

A tanulmány kezdetekor (1993-ban) a vizsgálatba perzisztáló microalbuminuriával rendelkező 2-es típusú cukorbetegeket vontak be. A betegek egy része ($n = 80$) konvencionális kezelésben részesült, a betegek másik csoportja ($n = 80$) intenzív kezelési ágra került, ennek során szorosabb kezelési célértékeket tűztek ki, intenzív



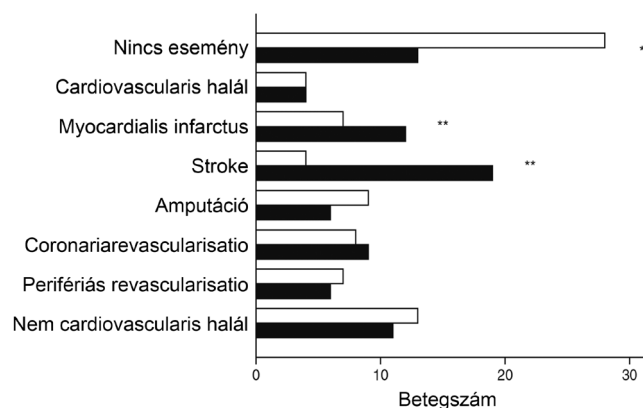
1. ábra A Steno-2 vizsgálat 21 évre terjedő követésének eredménye. Kumulatív halálozás (a), összevont cardiovascularis esemény vagy halál kumulatív incidenciája (b)

Folyamatos vonal: intenzív terápiában részesülő betegek
Szaggatott vonal: konzervatív terápiában részesülő betegek
Függőleges pontozott vonal: a tanulmány randomizált periódusának vége, a konvencionális kezelésben részesült betegek esetében az intenzív terápiára való áttérés kezdete
Vízszintes pontozott vonal: medián túlélési idő, amely metszi a túlélési görbéket (a), illetve a cardiovascularis esemény nélküli túlélési görbéket (b)

A medián túlélési idő a kezdettől fogva intenzív kezelésben részesülők körében legalább 7,9 évvel hosszabb volt, mint a kezdetben konvencionális kezelésben részesültek körében. A cardiovascularis esemény nélküli idő a kezdettől fogva intenzív kezelésben részesülők körében 8,1 évvel hosszabb volt, mint a kezdetben konvencionális kezelésben részesültek körében.

(Forrás: Gaede P et al., Diabetologia 2016; 59: 2298–2307. [Open Access])

életmódbeli tanácsokat adtak szakemberek bevonásával, s a társuló hypertonia, dyslipidaemia, haemostaseológiai eltérések, illetve elhízás célérték-orientált kezelésére törekedtek. A tanulmány részben a microangiopathiás szövődmények (elsősorban a microalbuminuria) alakulását vizsgálta elsődleges célként az intervenció négy éve során, ezeket az adatokat 1999-ben közölték [14]. A macroangiopathiás szövődmények kórfejlődését – elsődleges vizsgálati célként – 7,8 évig követték, a tanulmányt ekkor zárták; ezek az eredmények 2003-ban láttak napvilágot [33]. A vizsgálat randomizált, kontrollált periódusának zárását követően a korábban konvencionális kezelésben részesülteknél is intenzív kezelést valósítottak meg, amelynek eredményeképpen a *post-trial follow-up* periódusban a cardiovascularis kockázati tényezőket tekintve a két csoport között már nem mutatkozott különbség. A zárást követően 5,5 év múlva (2008-ban) mortalitási adatokat is közöltek [34]. Késői, úgynevezett memória-effektust lehetett megfigyelni, ugyanis a cardiovascularis kockázati tényezők Kaplan–Meier-görbéinek konvergálása ellenére a kimeneteli események (halálozás, cardiovascularis események) görbéi tovább divergáltak. Ez a jelenség arra utalt, hogy a kezdeti intenzív kezelésnek késői kedvező utóhatását is meg lehetett figyelni. A vizsgálati kohorsz 21 éves követéséről 2016-ban jelentek meg adatok [35]. Igazolható volt, hogy intenzív komplex (*versus* konvencionális) terápiával a microalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegek élete medián 7,8 évvel, az első cardiovascularis esemény nélküli időtartam medián 8,1 évvel volt hosszabb (1. ábra). Az eredmény döntően a cardiovascularis szövődmények visszaszorításával volt elérhető (2. ábra).



2. ábra A Steno-2 vizsgálat és utánkövetése: az először bekövetkezett klinikai események megoszlása a kezdeti terápiás csoportok szerint

Fehér oszlop: intenzív terápia
Fekete oszlop: konvencionális terápia
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ különbség a két csoport között

(Forrás: Gaede P et al., Diabetologia 2016; 59: 2298–2307. [Open Access])

Az utánkövetéssel kiegészített vizsgálatok tanulságai

Az áttekintett tanulmányok számos új, értékes adattal gyarapították ismereteinket. Az értékeléshez ismerni kell a randomizált, kontrollált periódus és az obszervációs jellegű utánkövetés sajátosságait. Ezek nyomán megfogalmazhatók a tanulságok, és felvázolhatók a közeljövő várható fejleményei. Ezeket a dolgozat II. része összegzi [36].

Anyagi támogatás: A szerző anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] The Diabetes Control and Complications Trial 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] 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: 837–853.
- [3] 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: 854–865.
- [4] Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 99–111.
- [5] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- [6] ADVANCE Collaborative Group. Effect of a 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: 829–840.
- [7] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
- [8] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al., for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 350: 129–139.
- [9] The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- [10] The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563–1574.
- [11] The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1575–1585.
- [12] 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 Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
- [13] The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 319–328.
- [14] Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617–622.
- [15] The Diabetes Control and Complications Trial – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 381–389.
- [16] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–2569.
- [17] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643–2653.
- [18] Cefalu WT, Ratner RE. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: the ‘gift’ that keeps on giving! *Diabetes Care* 2014; 37: 5–7.
- [19] Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014; 37: 8.
- [20] Nathan DM, and the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
- [21] Gubitosi-Klug RA, and the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37: 44–49.
- [22] Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al., and the Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45–53.
- [23] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016; 39: 1378–1383.
- [24] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al., for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1392–1406.
- [25] Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al., for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; 39: 694–700.
- [26] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al., VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2197–2206.
- [27] Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al., for the VADT Study Group. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 2018; 61: 295–299.
- [28] ACCORD Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2016; 39: 701–708.
- [29] ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363: 233–244.
- [30] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1089–1100.
- [31] Erdmann E, Harding S, Lam H, et al. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 266–273.
- [32] ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care* 2016; 39: 709–716.
- [33] Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383–393.
- [34] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 580–591.
- [35] Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298–2307.
- [36] Jermendy G. Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment. II. Features of and lessons from the follow-up investigations. [Antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkövetései. II. Az utánkövetés sajátosságai és diabetológiai tanulságai.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 615–619. [Hungarian]

(Jermendy György dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu)

„*Manifesta non egent probatione.*”
(Az, ami kipróbált, kísérletezést nem igényel.)