

**Влияние интенсивного контроля глюкозы
на сердечно-сосудистые исходы и смертность
больных сахарным диабетом: мета-анализ
рандомизированных контролируемых исследований**

K K Ray et al. Effect of intensive control of glucose
on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus:
a meta-analysis of randomised controlled trials.

Lancet 2009; 373: 1765-1772

Предпосылки: Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом

- На долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится почти 75% госпитализаций по поводу осложнений сахарного диабета.
- Риск смерти от заболеваний сердца при диабете 2-4 раза выше, чем у лиц без диабета.
- 8 из 10 больных диабетом умирает от сердечно-сосудистых заболеваний.

<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/complications.jsp>

Gray RP & Yudkin JS. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences

Предпосылки: контроль гликемии:
и микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета

- Показано, что снижение концентрации глюкозы достоверно снижает микрососудистые осложнения сахарного диабета
- Роль контроля гликемии в профилактике макрососудистых осложнений сахарного диабета менее ясна.
- **Влияет ли стратегия
(степень и скорость) снижения гликемии
на макрососудистые осложнения диабета?**

**Три недавно закончившихся
крупных рандомизированных испытания,
в которых предпринималась попытка дать ответ на этот вопрос,
дали противоречивые результаты.**

Основные данные ADVANCE, VADT и ACCORD

	ADVANCE n=11,140	VADT n=1,791	ACCORD n=10,251
Длительность (годы)	5.0	7.5	3.5
Средний возраст	62	60	62
Исходный уровень HbA _{1c}	7.5%	9.4%	8.3%
Давность диабета (годы)	8 лет	11.5 лет	10 лет
Сердечнососудистые заболевания в анамнезе	31%	45%	35%
Достигнутый уровень HbA _{1c}	7.3% vs 6.5%	8.4% vs 6.9%	7.5% vs 6.4%
Основные сердечно-сосудистые конечные точки	↓6% (p=0.37)	↓12% (p=0.14)	↓10% (p=0.16)
Общая смертность	↓6% (p=n.s.)	↑5% (p=n.s.)	↑↑22% (p=0.04)

Дизайн ADVANCE, VADT и ACCORD

	ADVANCE	VADT	ACCORD
Вмешательство	<p>Глюкоза: Интенсивная/ стандартная терапия</p> <p>АД: Периндоприл/индапамид против плацебо</p>	<p>Глюкоза: Интенсивная/ стандартная терапия</p> <p>Все получали гипотензивные и гиполипидемические средства</p>	<p>Глюкоза: Интенсивная/ стандартная терапия</p> <p>САД: <120 !< 140 мм.рт. ст. липиды: симвастатин ± фенофибрат</p>
Основные конечные точки	<p>макрососудистые: Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда/инсульт,</p> <p>микрососудистые: нефропатия, ретинопатия</p>	<p>Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда/инсульт, хроническая недостаточность кровообращения, реваскуляризация, неоперабельная КБС, ампутации</p>	<p>Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда/инсульт,</p>

Обзор ACCORD, ADVANCE & VADT, их основные результаты

	ADVANCE	VADT	ACCORD
N	11,140	1,791	10,251
Длительность испытания (годы)	5.0	7.5	3.5
Возраст (годы)	62	60	62
Исходный HbA _{1c}	7.5%	9.4%	8.3%
Длительность диабета	8 лет	11.5 лет	10 лет
Сердечнососудистое заболевание	31%	45%	35%
Достигнутый HbA _{1c}	7.3% vs 6.5%	8.4% vs 6.9%	7.5% vs 6.4%
Первичная сердечнососудистая конечная точка	↓6% (p=0.37)	↓12% (p=0.14)	↓10% (p=0.16)
Смертность от всех причин	↓6% (p=н.д.)	↑5% (p=н.д.)	↑↑22% (p=0.04)

Целевые уровни HbA1c рекомендации Американской диабетической ассоциации 2009 года. *Diabetes Care*, vol32, Suppl 1, January 2009

- Показано, что снижение HbA1c до ~ 7% или ниже уменьшает частоту микрососудистых осложнений и нейропатий. Следовательно для профилактики микрососудистых осложнений целевой уровень A1C для большинства небеременных взрослых больных диабетом < 7%. (A)*
- У больных сахарным диабетом 1 и 2 типа рандомизированные контролируемые исследования (интенсивный контроль гликемии против стандартного контроля) не выявили достоверного снижения сердечно-сосудистых исходов в рандомизированном периоде этих исследований.

*Примечание: * - буквенное обозначение уровень убедительности данных*

Целевые уровни HbA1c

рекомендации Американской диабетической ассоциации 2009 года.

Diabetes Care, vol 32, Suppl 1, January 2009

- Длительное наблюдение за участниками исследований Diabetes control and Complications Trial (DCCT) и UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) указывает, что снижение HbA1c до целевых значений около 7% вскоре после диагностики сахарного диабета, ассоциируется с длительным снижением риска макрососудистых осложнений.
- В отношении уменьшения риска макрососудистых осложнений до появления данных крупных исследований представляется обоснованным целевой уровень A1C < 7% (B)*

*Примечание: * - буквенное обозначение степени убедительности данных*

Целевые уровни HbA1c

*рекомендации Американской диабетической ассоциации 2009 года.
Diabetes Care, vol 32, Suppl 1, January 2009*

- В селективных группах больных оправданы более низкие целевые уровни A1C, чем общий целевой уровень A1C < 7%, если это достижимо без значимой гипогликемии или других побочных эффектов. К этой категории относятся:
 - ✓ больные с небольшой давностью диабета,
 - ✓ с длительным предполагаемым сроком жизни и
 - ✓ без значимых сердечно-сосудистых заболеваний. (B)*

*Примечание: * - буквенное обозначение степени доказанности*

Мета-анализ К К Ray et al.

В мета-анализ включены 5 проспективных
рандомизированных контролируемых испытаний
UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT и ACCORD
с общим количеством участников 33 040.

Lancet 2009; 373: 1765-1772

Основные характеристики материала включенных в мета-анализ испытаний

	UKPDS	PROactiv	ADVANCE	VADT	ACCORD	В ЦЕЛОМ
Количество участников	4620	5238	11,140	1,791	10,251	33040
Средняя длительность наблюдения (годы)	10.1	2.9	5.0	5.6	3.5	4,95
Средний возраст	53	62	66	60	62	62
Давность диабета (годы)	<1	8 лет	8 лет	12 лет	10 лет	8 лет
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	Не указано	100%	32%	40%	35%	

Основные данные включенных в мета-анализ исследований

	UKPDS	PROactiv	ADVANCE	VADT	ACCORD	Все
Исходный HbA1c	7,1%	7,9%	7.5%	9.4%	8.3%	7,8%
Интенсивная терапия	Сульфанил-мочевина, инсулин, или метформин, целевая глюкоза <6 ммоль/л	Пиоглитазон 15-45 мг внутрь плюс обычная терапия	Гликлазид ±метформин, тиазолидиндион, глинид, акабоза или инсулин. Целевой HbA1c <6,5 %	Максимальная доза метформина + либо розиглитазон (ИМТ>27), либо глимепирид и розиглитазон (ИМТ < 27)	Метформин Сульфанил-мочевина, тиазолидиндион, глинид, акабоза или инсулин. Целевой HbA1c <6 %	
Стандартная терапия	Диетотерапия. Целевая глюкоза <15 ммоль/л	Обычная терапия	Обычная терапия	Половина дозы интенсивной терапии	Целевой HbA1c 7-7.9 %	
Достигнутый HbA _{1c}						
Стандартная терапия	7,9%	7,6%	7.3%	8.4%	7.5%	7,5%
Интенсивная терапия	7,0%	7,0%	6.5%	6.9%	6.4%	6.6%

По данным мета-анализа

за 163 000 человеко/лет наблюдения было зарегистрировано:

- 1497 случаев не смертельного инфаркта миокарда;
- 231 случай коронарной болезни сердца;
- 1127 случаев мозгового инсульта;
- 2892 случая смерти от всех причин.

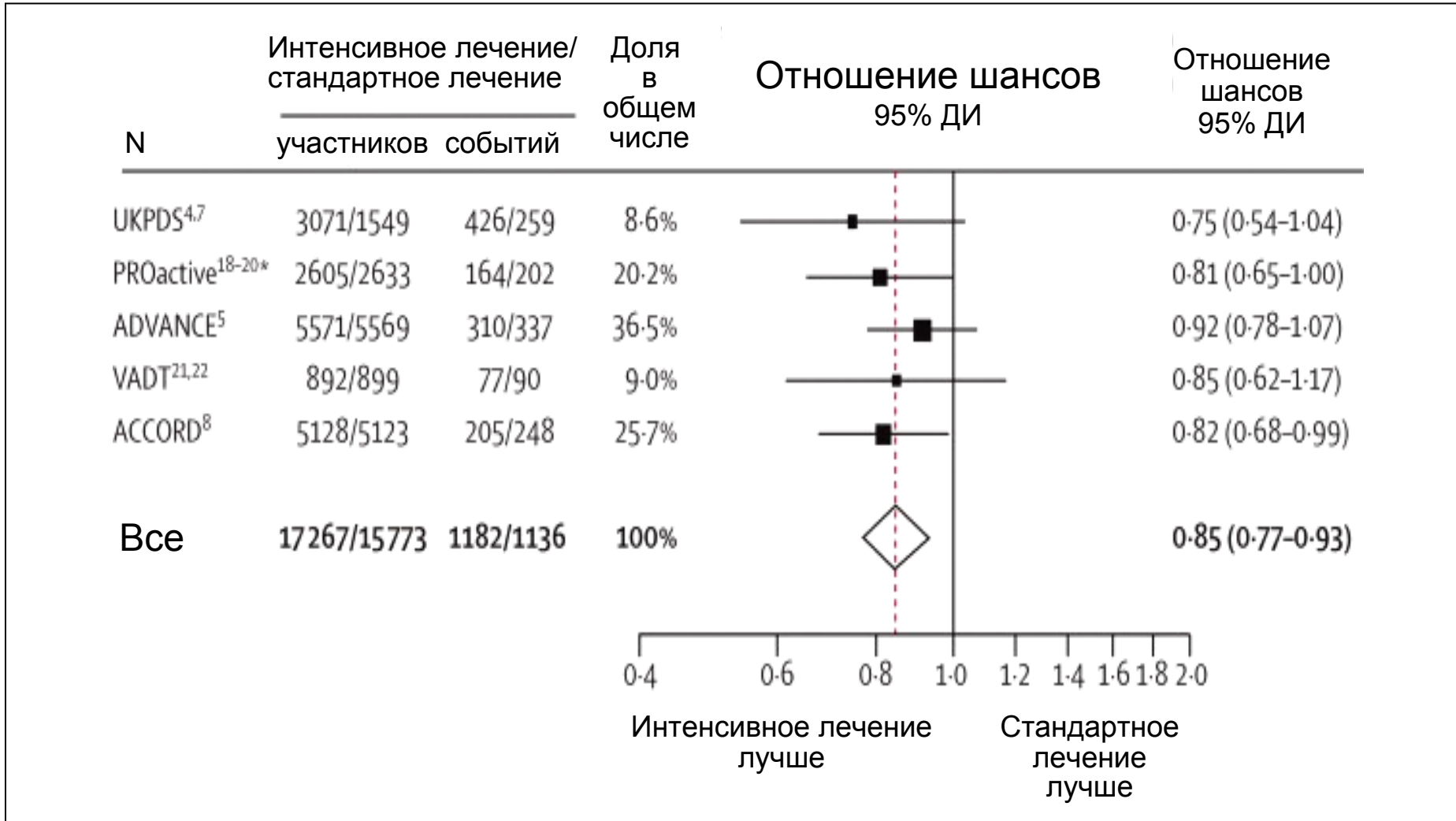
Ray KK et al. Lancet 2009; 373: 1765-1772

Сердечно-сосудистые исходы при интенсивном и стандартном контроле глюкозы

	Не смертельный ИМ		Коронарная болезнь сердца		Инсульт		Общая смертность	
	Интенсивная терапия	Стандартная терапия	Интенсивная терапия	Стандартная терапия	Интенсивная терапия	Стандартная терапия	Интенсивная терапия	Стандартная терапия
UKPDS	7,2	9,1	12,8	16,7	4,5	5,0	16,2	19,5
PROactive	15,9	19..0	21.9	26.7	11.5	14.1	23.6	24.6
ADVANCE	5,5	5.6	11.1	12.1	8.5	8.8	17.9	19.1
VADT	12,8	15.5	15.4	17.9	5.6	7.2	20.4	18.9
ACCORD	10,4	13.1	11.4	13.8	4.2	4.0	14.3	11.3
В целом	10,0	12.3	14.3	17.2	6.8	7.7	18.3	18.6

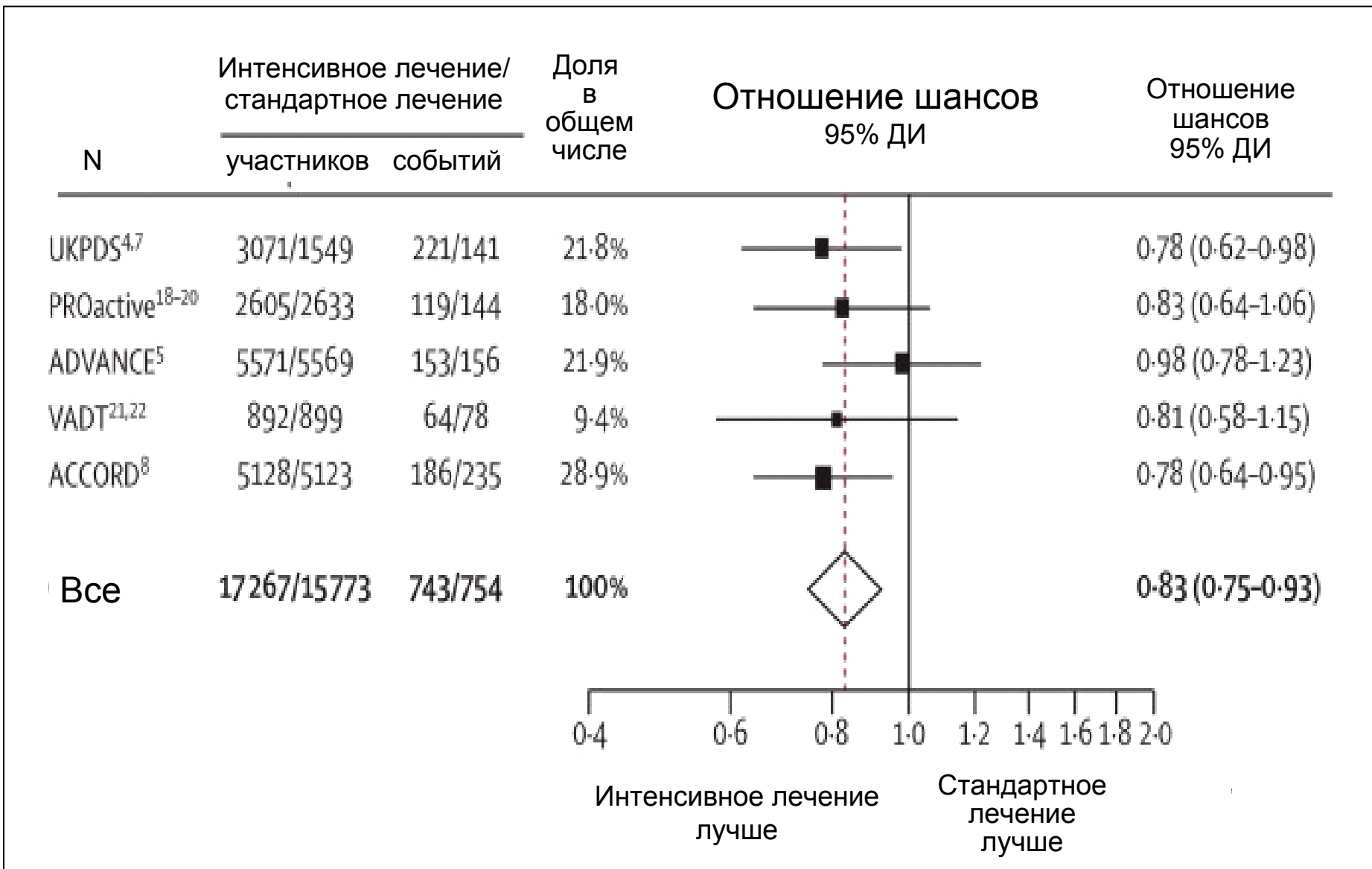
Риск коронарных событий

(несмертельный инфаркт миокарда и смерть от всех кардиальных причин)
при интенсивном снижении глюкозы и стандартном лечении диабета

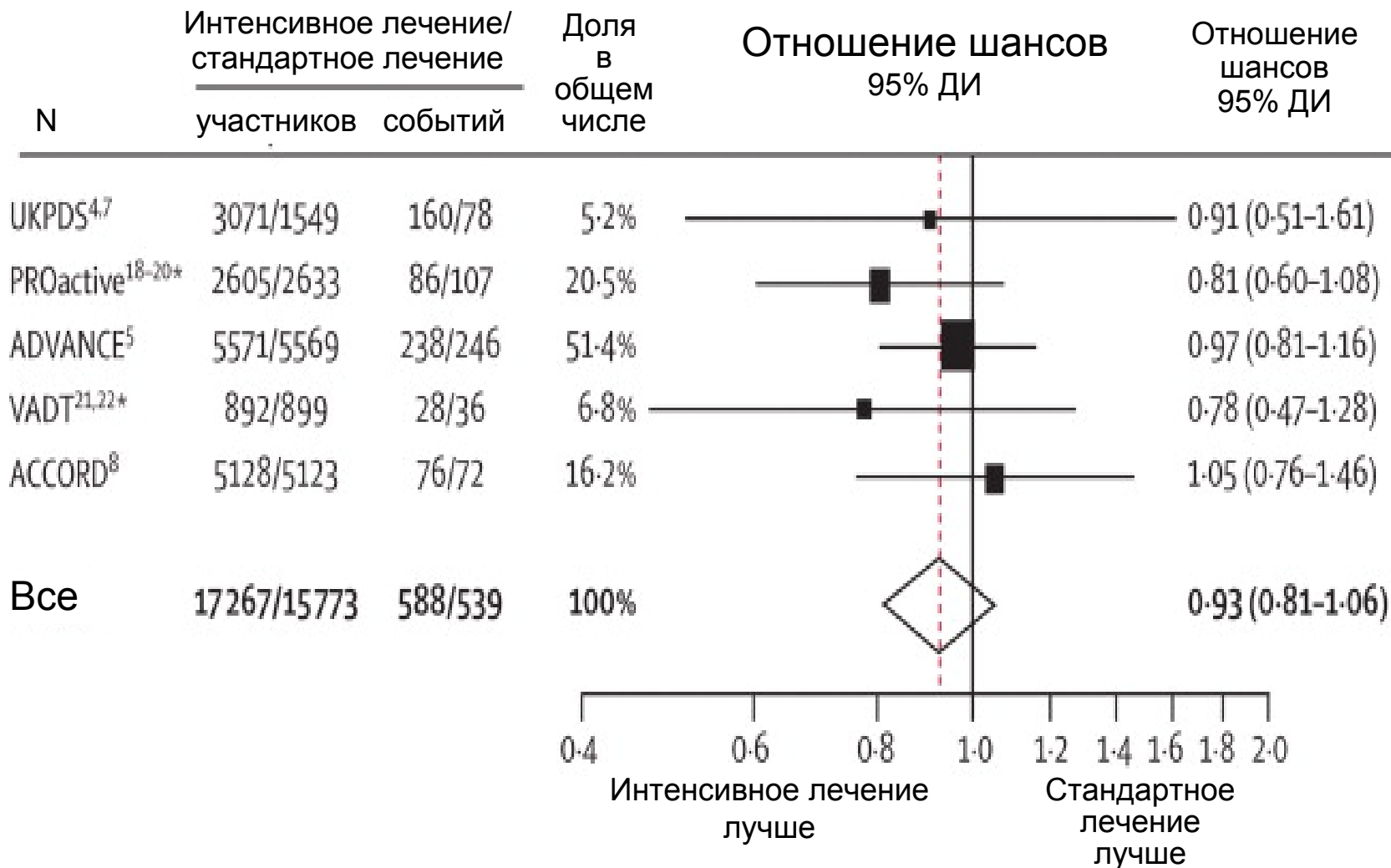


Риск несмертельного инфаркта миокарда

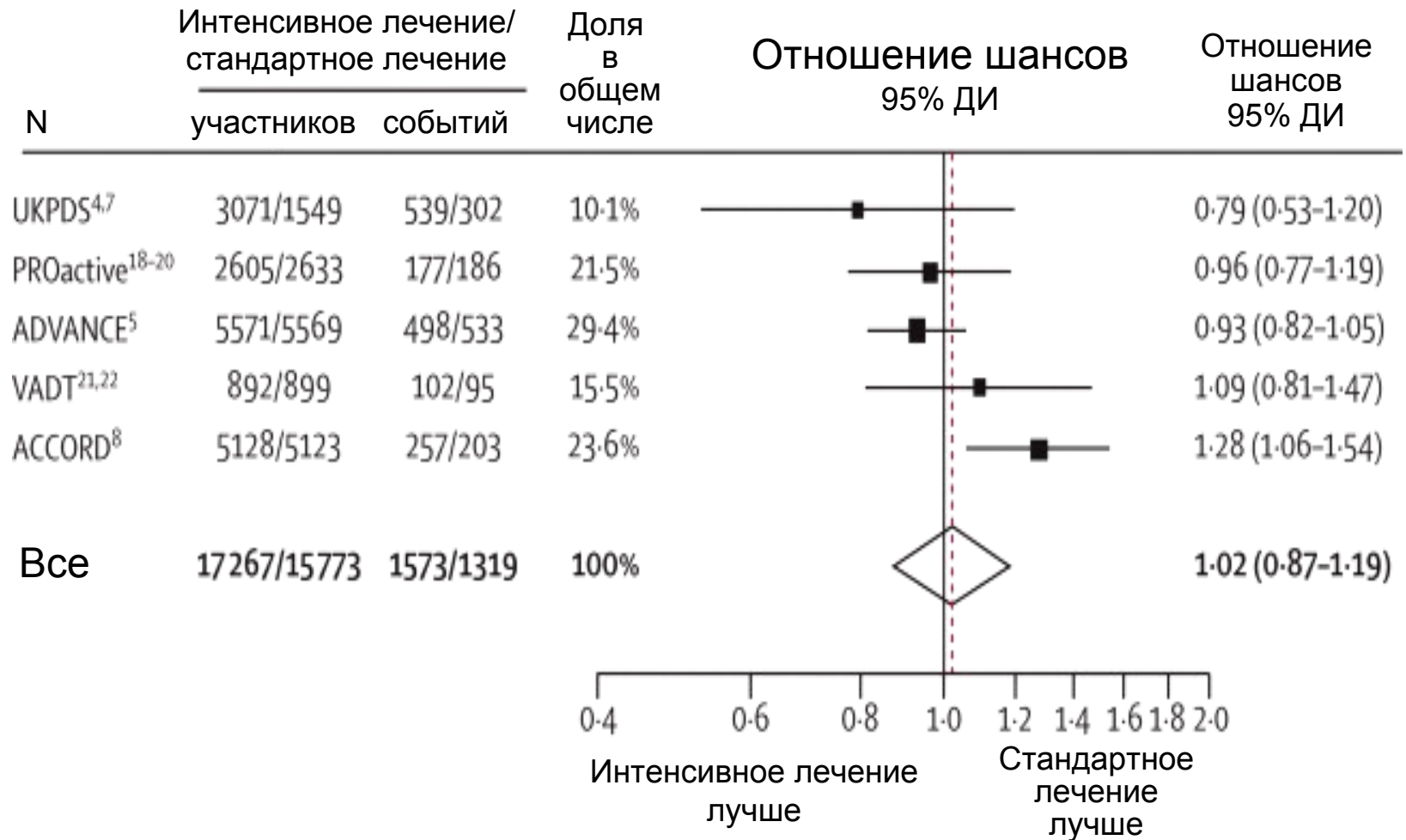
при интенсивном снижении глюкозы и стандартном подходе



Риск инсульта (несмертельный инсульт) при интенсивном снижении глюкозы и стандартном подходе



Риск смерти от всех причин (общая смертность) при интенсивном снижении глюкозы и стандартном подходе



Результаты мета-анализа испытаний влияния интенсивного контроля глюкозы на сердечно-сосудистые исходы и смертность больных сахарным диабетом:

Средний уровень HbA1c у при интенсивном контроле глюкозы, по сравнению со стандартной терапией был на ниже 0,9 %.

Интенсивный контроль гликемии сопровождался:

- ✓ 17%-ому *снижением* не смертельного инфаркта миокарда [отношение рисков (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75 - 0,93].
- ✓ 15% *снижением* случаев коронарной болезни сердца (ОР 0,85; 95% ДИ 0,77 - 0,93).

Интенсивный контроль гликемии *не влиял* на:

- ✓ частоту инсультов (ОР 0,93, 95% ДИ 0,81-1,06),
- ✓ на смертность от всех причин (ОР 1,02, 95% ДИ 0,87-1,19).

Влияние интенсивного контроля глюкозы на сердечнососудистые исходы и смертность больных сахарным диабетом: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

«Обоснование

Остается не ясным, уменьшает ли интенсивный контроль глюкозы макрососудистые события и смертность от всех причин у больных сахарным диабетом 2 типа. Для оценки, благоприятен ли интенсивный контроль глюкозы, проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний.

Методы

В мета-анализ, целью которого была оценка влияния на смертность и сердечно-сосудистые исходы стратегии интенсивного снижения глюкозы по сравнению со стандартной терапией, в результате отбора были включены пять проспективных рандомизированных контролируемых испытаний с общим количеством участников 33040.

Собирались информация о случаях не смертельного инфаркта миокарда, коронарной болезни сердца (смертельный и не смертельный инфаркт миокарда), мозгового инсульта и смерти от всех причин. Для оценки суммарного влияния на клинические исходы проводился мета-анализ случайных эффектов с применением отношения рисков (ОР), рассчитываемых из исходных данных каждого исследования. Статистическая разнородность исследований оценивалась с помощью χ^2 и I^2 статистики.

Результаты

Включенные в мета-анализ пять клинических испытаний за 163 000 человеко/лет наблюдения дали информацию о 1497 случаях не смертельного инфаркта миокарда, 2318 случаях коронарной болезни сердца, 1127 случаях мозгового инсульта и 2892 случая смерти от всех причин.

Средний уровень HbA_{1c} у участников с интенсивным контролем глюкозы, по сравнению с участниками на стандартной терапии, оказался на 0,9 % ниже.

Интенсивный контроль гликемии сопровождался снижением не смертельного инфаркта миокарда на 17% [ОР 0,83, 95%-доверительный интервал (ДИ) 0,75-0,93] и случаев коронарной болезни сердца на 15% (ОР 0,85, 95%ДИ 0,77-0,93). Интенсивный контроль гликемии не влиял на частоту инсультов (ОР 0,93, 95% ДИ 0,81-1,06) и смертность от всех причин (ОР 1,02, 95% ДИ 0,87-1,19).

Интерпретация

В целом, интенсивный контроль гликемии по сравнению со стандартным подходом, достоверно снижает коронарные события без увеличенного риска смерти, но оптимальный механизм, темп и степень снижения HbA_{1c} в разных популяциях могут быть разными».

Источники

1. Ray K.K, Rao S., Seshasai K., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethercott S., Preiss D., Erqou S., Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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. 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* 2008; 358: 2560-2572.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
5. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647-1653.
6. 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.
7. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155: 712-717.
8. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 314-322.
9. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.

Подготовлено Л.М.Доборджгинидзе.

04.07.2009