proLékaře.cz | 28.3.2024

Prvé výsledky štúdie ORIGIN ako najočakávanejšej prezentácie na 72. vedeckom stretnutí Americkej diabetologickej asociácie – ADA 2012

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

Nepochybne najočakávanejšou udalosťou na tohtoročnom 72. vedeckom stretnutí Americkej diabetologickej asociácie (ADA), ktorá sa v dňoch 8.–12. júna 2012 konala vo Philadelphii, USA, bola prezentácia prvých výsledkov štúdie ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). Tieto výsledky boli následne publikované aj v časopise The New England Journal of Medicine 2012; 367(4): 319–328.

Štúdia ORIGIN

Štúdia ORIGIN bola dizajnovaná asi pred 10 rokmi, s cieľom otestovať v tom čase veľmi dôležitú otázku – či mierna hyperglykémia prediabetických štádií spolupôsobí na vysokom riziku kardiovaskulárnych (KV) ochorení u týchto jednotlivcov a či včasná liečba inzulínom by mohla riziko znížiť. Vzhľadom k náročnosti náboru pacientov bol výber účastníkov neskôr rozšírený aj na pacientov s novo vzniknutým diabetes mellitus a krátkotrvajúcim diabetes mellitus, predtým bez liečby perorálnymi antidiabetikami (OAD) alebo na liečbe OAD. Druhou otázkou štúdie ORIGIN bolo, či omega-3 mastné kyseliny sú kardioprotektívne. Tieto otázky boli testované prostredníctvom 2 × 2 faktoriálneho dizajnu.

Protokol štúdie a charakteristiky študovanej populácie

Jednalo sa o multicentrickú, medzinárodnú štúdiu, v ktorej bolo randomizovaných 12 537 účastníkov s priemerným vekom 63,5 rokov, z čoho 35 % predstavovali ženy. Účastníci boli sledovaní v 573 kardiologických a diabetologických centrách v 40 krajinách celého sveta. Medián trvania sledovania na konci štúdie predstavoval 6,2 roka (interkvartilný rozsah 5,8–6,7) a status sledovaných primárnych koncových výsledkov (*endpoint*) bol k dispozícii od 12 443 účastníkov (99 %). Spomedzi účastníkov cca 12 % malo poruchu tolerancie glukózy, alebo poruchu glykémie nalačno, 82 % malo diabetes mellitus, v rámci ktorých 6 % pacientov malo novo zistený diabetes. Druhým kľúčovým vstupným kritériom bolo vysoké riziko kardiovaskulárnych ochorení. Bazálne charakteristiky pacientov zobrazuje tab. 1.

Účastníci

Účastníci boli randomizovaní pre liečbu jednou dennou dávkou inzulínu glargín (ak brali pred zaradením OAD, tieto boli ponechané) s titráciou dávky, aby sa dosiahla glykémia nalačno < 5,3 mmol/l vs štandardná starostlivosť, čo znamenalo hocakú perorálnu antidiabetickú liečbu či diétu, ktoré užívali pred zaradením s následnou možnosťou investigátora upraviť liečbu akokoľvek a kedykoľvek s cieľom udržania glykemickej kontroly, s výnimkou možnosti pridať inzulín glargín. Investigátor však mohol pridať akýkoľvek iný inzulín, ak glykemická kontrola pacienta na maximálnych dávkach dvoch OAD zlyhávala.

Účastníci boli tiež randomizovaní na podanie 1 g denne omega-3 polynenasýtených mastných kyselín, obsahujúcich 456 mg eikosapentenovej kyseliny a 375 mg dokosahexaenovej kyseliny vs placebo.

Predmet sledovania

Predmetom sledovania bolo naplnenie dvoch hlavných ko-primárnych kompozitných kardiovaskulárnych endpointov (sledovaných kardiovaskulárnych príhod a udalostí). Prvým spoločným ko-primárnym endpointom (prvý primárny cieľ) bol kompozitný cieľ zahrňujúci úmrtia z KV-príčin, nefatálny infarkty myokardu (IM) alebo nefatálnu cievnu mozgovú príhodu (CMP).

Druhým spoločným ko-primárnym endpointom (druhý primárny cieľ) bol kompozitný cieľ zahŕňajúci vyššie uvedené plus revaskularizačný výkon (na koronárnych cievach, karotídach či periférnych cievach) alebo hospitalizáciu pre zlyhanie srdca. Medzi sekundárne endpointy (sekundárne ciele) patrili všetky príčiny mortality a iné kardiovaskulárne príhody, ako angina pectoris, mikrovaskulárne komplikácie, progresia do diabetes mellitus u pacientov s prediabetom a bezpečnosť liečby.

Výsledky

Hladiny glykémie nalačno, HbA_{1c}, dávky inzulínu, adherencia k liečbe a konkomitantná liečba

Po prvom roku liečby 50 % účastníkov v ramene liečenom inzulínom glargín malo glykémiu nalačno (FPG)

proLékaře.cz | 28.3.2024

Tab. 1. Vstupné charakteristiky účastníkov

	inzulín glargín (N = 6 264)	**štandardná liečba** (N = 6 273)
demografické charakteristiky		
vek (roky), priemer (SD)	63,6 (7,8)	63,5 (7,9)
ženy (%)	2 082 (33,2)	2 304 (36,7)
predchádzajúca KV príhoda*	3 712 (59,3)	3 666 (58,4)
hypertenzia (%)	4 974 (79,4)	4 989 (79,5)
aktuálny fajčiar (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
albuminúria (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
ABI < 0.9 (%)	470 (7,5)	501 (8,0)
ďalšie rizikové KV-faktory		
systolický tlak krvi (mm Hg), priemer (SD)	146 (22)	146 (22)
diastolický tlak krvi (mm Hg), priemer (SD)	84 (12)	84 (12)
BMI (kg/m^2), priemer (SD)	29,8 (5,2)	29,9 (5,3)
LDL-cholesterol (mg/dl), priemer (SD)	113 (40)	112 (40)
kreatinín (mg/dl), priemer (SD)	1,0 (0,2)	1,0 (0,2)
ďalšia KVO liečba		
statín (%)	3 373 (53,8)	3 367 (53,7)
ACEI alebo ARB (%)	4 330 (69,1)	4 351 (69,4)
betablokátor (%)	3 273 (52,3)	3 325 (53,0)
iné antihypertenzíva (%)	2 567 (41,0)	2 577 (41,1)
antitrombotická liečba (%)	4 296 (68,6)	4 370 (69,7)
glykemické charakteristiky		
predchádzajúci DM liečený OAD (%)	3 748 (59,8)	3 692 (58,9)
predchádzajúci DM, doposiaľ bez OAD (%)	1 414 (22,6)	1 467 (23,4)
novodiagnostikovaný DM (%)	365 (5,8)	395 (6,3)
IGT/IFG (%)	735 (11,7)	717 (11,4)
dĺžka trvania diabetu v rokoch, priemer (SD)	5,5 ± 6,1	5,3 ± 5,9
medián (IQR) FPG (mg/dl)	6,9 (6,1, 8,2)	7,1 (6,0, 8,2)
medián (IQR) HbA_{1c} (%)	6,4 (5,8, 7,2)	6,4 (5,8, 7,2)
lieky upravujúce hladinu glykémie		
metformín (%)	1 694 (27,0)	1 741 (27,8)
sulfonylurea (%)	1 901 (30,3)	1 810 (28,9)
ostatné (%)	173 (2,8)	178 (2,8)

DM – diabetes melitus, **ABI** – pomer krvného tlaku na artériách nohy a na arteria brachialis, **ACEI** – inhibítor ACE, **ARB** – sartan, **OAD** – perorálne antidiabetiká

5,3 mmol/l alebo menej a táto hladina sa udržala počas celej štúdie. Medián dávky inzulínu glargín v prvom roku sledovania predstavoval 0,31 U/kg telesnej hmotnosti (interkvartilný rozsah, 0,19–0,46) a stúpol na 0,40 U/kg telesnej hmotnosti (interkvartilný rozsah 0,27–0,56) v 6. roku sledovania. Inými slovami, dávky inzulínu sa pohybovali na úrovni 28 U/deň u 70 kg vážiacej osoby. Adherencia k liečbe inzulínom glargín zostala vysoká počas celého trvania štúdie. Po 2 rokoch predstavovala 89,7 % účastníkov a na konci štúdie 83,6 % účastníkov. Do konca štúdie liečbu inzulínom glargín ukončilo 16 % pacientov, a naopak v ramene štandardnej starostlivosti liečbu inzulínom (iným ako glargín) začalo 11 % pacientov. Medián FPG v ramene štandardnej liečby predstavoval 6,8 mmol/l. Rovnako medián HbA_{1c} (6,2 % vs 6,5 %) bol signifikantne nižší v ramene liečenom inzulínom glargín ($p < 0,001$) než v ramene štandardnej liečby, pričom celkový rozdiel predstavoval 0,3 percentuálneho bodu (graf).

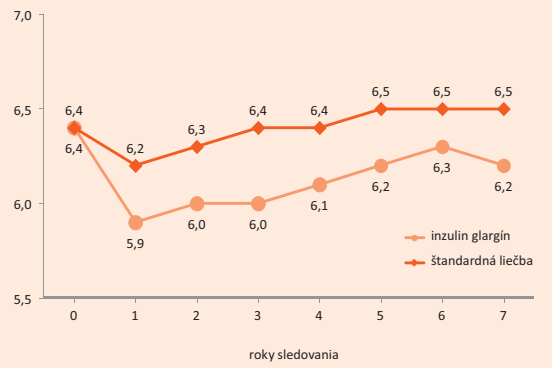
Pokiaľ sa týka konkomitantnej liečby znižujúcej kardiovaskulárne riziko, hodnoty krvného tlaku, frekvenciu srdca, pomer pás/boky a hladiny lipidov, táto bola medzi skupinami na začiatku aj na konci štúdie porovnateľná.

Primárne a sekundárne ciele

Intenzita incidencie oboch primárnych cieľov (definovaných kardiovaskulárnych príhod a udalostí) sa medzi ramenami nelíšila, a to tak pri prvom primárnom cieli (úmrtia z KV-príčin, nefatálny IM alebo nefatálna CMP; 2,94 vs 2,85 na 100 pacientských rokov; HR 1,02; 95% CI 0,94–1,11; P = 0,63), ako aj pri druhom primárnom cieli (plus revaskularizačný výkon na koronárnych cievach, karotídach či periférnych cievach alebo hospitalizáciu pre zlyhanie srdca; 5,52 vs 5,28 na 100 pacientských rokov; HR 1,04; 95% CI 0,97–1,11; P = 0,27). Rovnako sa nezistil žiaden signifikantný rozdiel v mortalite (HR 0,98; 95% CI 0,90–1,08; P = 0,70) ani pri mikrovaskulárnych

proLékaře.cz | 28.3.2024

Graf. Hodnoty HbA_{1c} v priebehu štúdie



komplikáciách (HR 0,97; 95% CI 0,90–1,05; P = 0,43) (tab. 2). Efekt intervencie na oba primárne ciele bol podobný aj medzi podskupinami delenými podľa veku, pohlavia, štádia diabetu, HbA_{1c}, súbežnej liečby metformínom, inhibítorom ACE/sartanom (ACEI/ARB), statínom, predošlou kardiovaskulárnou príhodou a pod. (tab. 3).

Hypoglykémia

Incidencia ťažkej hypoglykémie v ramene účastníkov na inzulíne glargín predstavovala jednu epizódu na 100 pacientských rokov a v ramene štandardnej liečby 0,31 epizódy na 100 pacientských rokov (P < 0,001). V ramene na inzulíne glargín bolo hypoglykémii pripísané jedno úmrtie. Výskyt epizód nezávažnej symptomatickej hypoglykémie (ktorá bola potvrdená self-monitoringom glykémie s hladinou 3,0 mmol/l a menej) v ramene na inzulíne glargín predstavoval 9,83 a v ramene štandardnej liečby 2,68 na 100 pacient rokov (P < 0,001). Rozdiel v incidencii akýchkoľvek či už potvrdených alebo nepotvrdených nezávažných hypoglykémii medzi ramenami predstavoval 16,72 vs 5,16 na 100 pacient rokov (P < 0,001). Ani jedna hypoglykémia nebola zaznamenaná u 2 689 (43 %) účastníkov v ramene na inzulíne glargín a 4 693 (75 %) účastníkov v štandardne liečenom ramene.

Tab. 2. Miera rizika (Hazard ratios) pre ko-primárne a ostatné endpoity

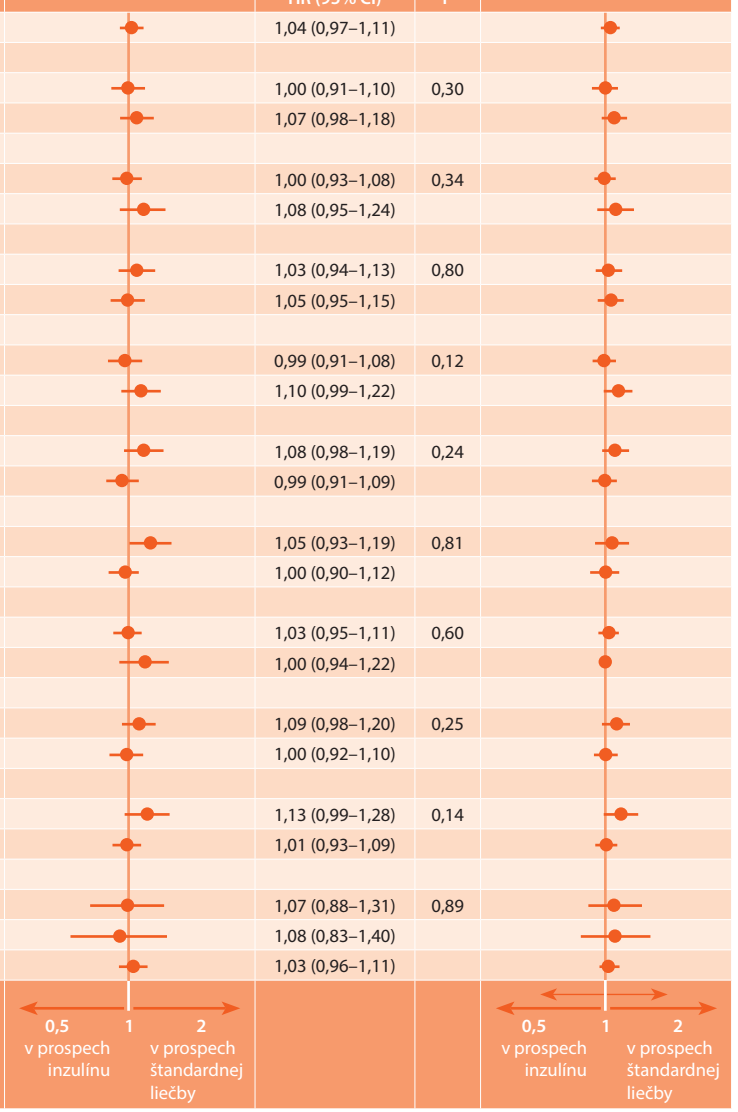
	HR (95% CI)	P		inzulín glargín		štandardná liečba	
				N (%)	/pacient-ských rokov	N (%)	/pacient-ských rokov
prvý ko-primárny end-point	1,02 (0,94–1,11)	0,63		1 041 (16,6)	2,94	1 013 (16,1)	2,85
druhý ko-primárny end-point	1,04 (0,97–1,11)	0,27		1 792 (28,6)	5,52	1 727 (27,5)	5,28
mikrovaskulárne	0,96 (0,89–1,04)	0,32		1 275 (20,4)	3,72	1 324 (21,1)	3,87
celková mortalita	0,98 (0,90–1,08)	0,72		951 (15,2)	2,57	965 (15,4)	2,60
infarkt myokardu spolu	1,02 (0,88–1,19)	0,75		336 (5,4)	0,93	326 (5,2)	0,90
CMP spolu	1,03 (0,89–1,21)	0,67		331 (5,3)	0,91	319 (5,1)	0,88
KV-úmrtie	1,00 (0,89–1,13)	0,95		580 (9,3)	0,57	576 (9,2)	1,55
SZ-hospitalizácia	0,90 (0,77–1,05)	0,17		310 (4,9)	0,85	343 (5,5)	0,98
revaskularizácia	1,06 (0,96–1,16)	0,25		908 (14,5)	2,69	360 (13,7)	2,52
angina	1,95 (0,85–1,05)	0,29		709 (11,3)	2,07	743 (11,8)	2,17
angina nestabilná	0,91 (0,76–1,08)	0,27		238 (3,8)	0,66	261 (4,2)	0,72
nová angina	0,72 (0,56–0,93)	0,01		100 (1,6)	0,27	138 (2,2)	0,38
zhoršenie anginy	1,02 (0,89–1,16)	0,81		455 (7,3)	1,29	446 (7,1)	1,26
amputácie na DK	0,89 (0,60–1,31)	0,55		47 (0,8)	0,13	53 (0,8)	0,14
hospitalizácia z KV-príčin	1,00 (0,95–1,07)	0,89		2 083 (33,3)	6,99	2 072 (33,0)	6,91
hospitalizácia nie z KV-príčin	0,99 (0,94–1,05)	0,84		2 338 (37,3)	7,90	2 349 (37,4)	7,92
akákoľvek malignita	0,98 (0,86–1,12)	0,78		467 (7,5)	1,29	475 (7,6)	1,31
úmrtie na malignitu	0,94 (0,77–1,15)	0,54		189 (3,0)	0,51	201 (3,2)	0,54
			0,5 v prospech inzulínu 1 2 v prospech štandardnej liečby				

Spracované podľa: The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367(4): 319–328.

proLékaře.cz | 28.3.2024

Tab. 3. Miera rizika (Hazard ratios) pre ko-primárne a ostatné endpoity v analýze podskupín

	prvý ko-primárny end-point			druhý ko-primárny end-point		
	HR (95% CI)	P		HR (95% CI)	P	
celkom	1,02 (0,94–1,11)			1,04 (0,97–1,11)		
placebo	0,99 (0,88–1,12)	0,47		1,00 (0,91–1,10)	0,30	
omega-3	1,06 (0,94–1,31)			1,07 (0,98–1,18)		
muži	0,98 (0,89–1,09)	0,22		1,00 (0,93–1,08)	0,34	
ženy	1,11 (0,94–1,31)			1,08 (0,95–1,24)		
vek < 65 rokov	1,06 (0,93–1,21)	0,43		1,03 (0,94–1,13)	0,80	
vek ≥ 65 rokov	0,99 (0,88–1,12)			1,05 (0,95–1,15)		
BMI ≤30	0,97 (0,87–1,09)	0,18		0,99 (0,91–1,08)	0,12	
BMI >30	1,09 (0,95–1,26)			1,10 (0,99–1,22)		
A_{1c} < 6,4 % (median)	1,11 (0,97–1,27)	0,09		1,08 (0,98–1,19)	0,24	
A_{1c} ≥ 6,4 % (median)	0,95 (0,85–1,07)			0,99 (0,91–1,09)		
bez predošlej KV	1,17 (1,00–1,37)	0,06		1,05 (0,93–1,19)	0,81	
predošlá KV	0,97 (0,87–1,07)			1,00 (0,90–1,12)		
metformín nie	0,99 (0,90–1,10)	0,23		1,03 (0,95–1,11)	0,60	
metformín áno	1,12 (0,94–1,34)			1,00 (0,94–1,22)		
statín nie	1,08 (0,95–1,22)	0,25		1,09 (0,98–1,20)	0,25	
statín áno	0,98 (0,86–1,10)			1,00 (0,92–1,10)		
ACEI/ARB áno	1,14 (0,97–1,35)	0,13		1,13 (0,99–1,28)	0,14	
ACEI/ARB nie	0,98 (0,89–1,09)			1,01 (0,93–1,09)		
IFG/IGT	0,99 (0,75–1,30)	0,82		1,07 (0,88–1,31)	0,89	
nový DM	0,93 (0,65–1,32)			1,08 (0,83–1,40)		
jestvujúci DM	1,03 (0,94–1,14)			1,03 (0,96–1,11)		



Spracované podľa: The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367(4): 319–328.

Prírastok na hmotnosti

Účastníci v ramene na inzulíne glargín pribrali 1,6 kg (medián) telesnej hmotnosti (interkvartilný rozsah – 2,0–5,5), zatiaľ čo účastníci v ramene štandardnej liečby schudli 0,5 kg (medián) telesnej hmotnosti (interkvartilný rozsah – 4,3–3,2) počas mediánu sledovania 6,2 rokov.

Progresia do diabetu

Spomedzi 1 456 účastníkov s rizikovým prediabetickým syndrómom v čase randomizácie (t.j. s poruchou tolerancie glukózy alebo hyperglykémiou nalačno) bolo 737 pacientov randomizovaných na liečbu inzulínom glargín a 719 na štandardnú liečbu. Účastníci v ramene s inzulínom glargín mali na konci štúdie o 28 % nižší výskyt diabetu (ktorý sa rozvinul v čase od randomizácie po prvý OGTT), než mali účastníci na štandardnej liečbe (25 % vs 31 % účastníkov s DM identifikovaným na podklade OGTT vykonanom u 64 %, resp. 65 % vhodných pacientov (OR 0,72; 95% CI 0,58–0,91; P = 0,006). Keď účastníci, ktorí zostali bez diabetu po prvom OGTT, sa po cca 3 mesiacoch po vysadení liečby inzulínom v mediáne 100 dní (interkvartilný rozsah 95–112) podrobili druhému testu, diagnostikované boli ďalšie prípady diabetu v oboch skupinách (30 % vs 35 % účastníkov s DM identifikovaným na podklade

proLékaře.cz | 28.3.2024

OGTT vykonanom u 44 %, resp. 47 % vhodných účastníkov; OR 0,80; 95% CI 0,64–1,00; P = 0,05). Po zohľadnení prípadov diabetu, ktoré neboli potvrdené predefinovanými kritériami, incidencia diabetu bola v ramene s inzulínom glargín nižšia o 31 % (35 % vs 43 %; OR 0,69; 95% CI 0,56–0,86; P = 0,001). Opačný vývoj, smerom k normálnej tolerancii glukózy, bol medzi oboma skupinami porovnateľný.

Rakovina a iné udalosti

Nezistil sa žiaden signifikantný rozdiel v incidencii akéhokoľvek typu rakoviny (HR 1,00; 95% CI 0,88–1,13; P = 0,97), úmrtia z dôvodu rakoviny (HR 0,94; 95% CI 0,77–1,15; P = 0,52) ani výskytu rakoviny jednotlivých tkanív či orgánov.

Iné sledované udalosti

Nezistil sa žiaden signifikantný rozdiel vo výskyte angina pectoris, amputáciách, kardiovaskulárnych či nekardiovaskulárnych hospitalizáciách, dopravných nehodách či fraktúrach.

Srovnanie s placebom

Primárne a sekundárne ciele u pacientov randomizovaných na omega-3 mastné kyseliny vs placebo: počas mediánu sledovania 6,2 rokov sa incidencia oboch primárnych cieľov (KV-príhod a udalostí) medzi ramenami nelíšila (9,1 % vs 9,3 %; HR 0,98; 95% CI 0,87–1,10; P = 0,72). U pacientov užívajúcich omega-3 mastné kyseliny došlo k redukcii hladiny triglyceridov o 0,16 mmol/l (P < 0,001), bez signifikantného efektu na iné tuky. Rovnako nežiadúce účinky boli medzi ramenami obdobné.

Komentár

Výsledky štúdie ORIGIN ukázali, že včasné použitie inzulínu glargín v liečbe DM2T a rizikových prediabetických štádií, pri dosiahnutí prakticky normálnych hladín glykémie nalačno, ani neredukovalo, ale ani nezvyšovalo sledované kardiovaskulárne komplikácie (ciele) v porovnaní so štandardnou liečbou DM2T, doručovanou klasickými terapeutickými algoritmami. Intervencia však viedla k redukcii incidencie diabetu u účastníkov s poruchou tolerancie glukózy či hyperglykémiou nalačno. Nezistila sa ani zvýšená incidencia rakoviny, a teda výsledky štúdie ORIGIN nepodporili epidemiologické analýzy, ktoré dávali do vzťahu inzulín, obzvlášť inzulín glargín, so zvýšeným výskytom malígnych ochorení.

Štúdia ORIGIN ukázala, že 1 dennou dávkou bazálneho inzulínu glargín (spolu alebo bez perorálnych antidiabetík) titrovanou podľa selfmonitoringu glykémie nalačno sa dá dosiahnuť a dlhodobo udržať veľmi tesná, prakticky normálna kontrola glykémie nalačno (< 5,3 mmol/l) a HbA_{1c} (6,2 %) počas minimálne 6 rokov. Hoci inzulín glargín zvyšoval riziko hypoglykémie (cca 3-násobne), absolútne riziko bolo nízke, približne len o 0,7 viac ťažkých epizód hypoglykémie a o 11 viac suspektných alebo potvrdených epizód nezávažnej hypoglykémie na 100 pacientských rokov. Výskyt epizód ťažkej hypoglykémie bol teda ešte nižší než v štúdii UKPDS, v ktorej rozdiel v ťažkých hypoglykémiách medzi intenzívne a štandardne liečeným ramenom predstavoval 1,8 % vs 0,7 % za rok, naviac pri dosiahnutí HbA_{1c} „iba" 7 % oproti 6,2 % v štúdii ORIGIN. Tento nízky výskyt hypoglykémií a pozorovanie, že počas mediánu sledovania 6,2 rokov až 43 % pacientov v ramene liečenom inzulínom glargín nezaznamenalo žiadnu hypoglykémiu, však mohlo byť aj vďaka výberu účastníkov s iba miernymi glykemickými abnormalitami (medián vstupného HbA_{1c} 6,4 %), včasnými štádiami ochorenia, použitím bazálneho analógu, a nie prandiálneho inzulínu a súčasným použitím metformínu u 47 % účastníkov.

Na druhej strane, riziko hypoglykémie v ramene s inzulínom glargín bolo zhruba 3-krát vyššie než v ramene štandardnej liečby a rovnako, zatiaľ čo v ramene s inzulínom glargín došlo k nárastu hmotnosti, v ramene so štandardnou liečbou došlo k jej poklesu. Napriek tomu, že tak hypoglykémia ako aj prírastok na hmotnosti sa v epidemiologických štúdiách združujú so zvýšeným KV-rizikom, tento fakt v štúdii ORIGIN neviedol k rozdielu v kardiovaskulárnych komplikáciách medzi skupinami, čo poukazuje, že hypoglykémia a prírastok na hmotnosti v danej kompozícii buď nepredstavovali zvýšené riziko, alebo že eventuálne riziko bolo vyvážené „inými benefitmi" liečby inzulínom glargín. Strach z hypoglykémie a prírastku na hmotnosti, ako dvoch najčastejšie a najdlhšie uvádzaných bariér inzulinoterapie, sa tak pri inzulíne glargín javí ako omnoho menej opodstatnený, než sa vnímalo predtým.

Rovnako v prípade progresie do diabetu u účastníkov s rizikovým prediabetickým syndrómom intervencia bazálnym inzulínom glargín redukovala incidenciu diabetu a tento efekt sa dostavil napriek prírastku na hmotnosti, čo je známy rizikový faktor diabetu. Je nepravdepodobné, že by redukcia incidencie diabetu bola dôsledkom maskovania hyperglykémie reziduálnym účinkom inzulínu, nakoľko priemerné trvanie účinku je cca 1 deň. A je tiež nepravdepodobné, že by tento efekt bol spôsobený konkomitantnou liečbou metformínom, nakoľko metformín bol v ramene štandardnej liečby používaný ešte častejšie než v ramene s inzulínom glargín. Či pokles v incidencii diabetu môže viesť k dlhodobému benefitu však nie je zatiaľ jasné a budú potrebné ďalšie štúdie a skúmanie efektu inzulínu na endokrinnú funkciu pankreasu.

Odpoveď na druhú otázku štúdie ORIGIN, či omega-3 mastné kyseliny sú kardioprotektívne, znela odpoveď *nie*. Suplementácia omega-3 mastných kyselín v dávke 1 g denne viedla síce k redukcii triglyceridov, neviedla však k redukcii kardiovaskulárnych príhod. Podľa názorov niektorých autorov však dávka 1 g bola nízka a za potenciálne prospešnú považujú dávku 3–4 g/deň.

Štúdia ORIGIN priniesla niekoľko silných argumentov v prospech inzulínu glargín, medzi ktoré patrí

proLékaře.cz | 28.3.2024

schopnosť dosiahnuť a dlhodobo udržať prakticky normálnu kontrolu glykémie nalačno a HbA_{1c}, vysoký stupeň udržania pacientov a ich adherencie k liečbe. Silnou stránkou štúdie je tiež fakt, že vysoký počet kardiovaskulárnych komplikácií a prospektívny zber dát zaistili dostatočnú silu pre hodnotenie krátkodobého aj strednedobého kardiovaskulárneho efektu inzulínu glargín a dosiahnutej glykemickej kontroly. Naviac, prospektívny zber dát vzťahujúcich sa k hypoglykémii, prírastku na hmotnosti a rakovine prispeli k adekvátnej kvantifikácii rizika. Napokon, nezistili sa žiadne predtým neočakávane a neznáme nežiaduce účinky.

Naopak určitú limitáciu interpretácie výsledkov predstavuje fakt, že metformín v konečnom zmysle užívalo 47 % účastníkov v ramene liečenom inzulínom glargín a keďže metformín je považovaný za kardioprotektívny, nastoľuje sa otázka, či eventuálne KV-riziko inzulínu nemohlo byť priaznivo vyvážené práve metformínom. Avšak, v ramene štandardnej liečby metformín užívalo až 60 % pacientov, a teda benefit metformínu by sa musel uplatniť najmä v tejto skupine. Druhou limitáciou interpretácie výsledkov je, že štúdia ORIGIN zahŕňala aj osoby, u ktorých sa inzulín bežne nepredpisuje.

Ako uvádzajú autori štúdie, zdá sa, že hlavné využitie inzulínu glargín spočíva v potentnom a vďaka jednoduchej titrácii flexibilnom efekte znižujúcom glukózu a že predtým uvádzané kardiovaskulárne benefity u pacientov s DM1T a DM2T môžu byť sprostredkované skôr cez metabolický efekt než priamym kardiovaskulárnym efektom. Či priaznivý glykemický efekt počas následného sledovania ovplyvní mikrovaskulárne či iné komplikácie, zostáva nejasné. Dovtedy a v súčasnosti výsledky štúdie ORIGIN nepodporujú zmenu štandardnej liečby včasnej dysglykémie, podporujú však využitie liečby inzulínom glargín vo včasných štádiách diabetu, najmä po zlyhaní monoterapie metformínom.

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
✉ **martinka@nedu.sk**

Doručené do redakcie 30. septembra 2012