

Journal club

Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes¹

*The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group**

Abstract

Background

We investigated whether intensive glycemic control, combination therapy for dyslipidemia, and intensive blood-pressure control would limit the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes. Previous data suggest that these systemic factors may be important in the development and progression of diabetic retinopathy.

Methods

In a randomized trial, we enrolled 10,251 participants with type 2 diabetes who were at high risk for cardiovascular disease to receive either intensive or standard treatment for glycemia (target glycated hemoglobin level, <6.0% or 7.0 to 7.9%, respectively) and also for dyslipidemia (160 mg daily of fenofibrate plus simvastatin or placebo plus simvastatin) or for systolic blood-pressure control (target, <120 or <140 mm Hg). A subgroup of 2856 participants was evaluated for the effects of these interventions at 4 years on the progression of diabetic retinopathy by 3 or more steps on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale (as assessed from seven-field stereoscopic fundus photographs, with 17 possible steps and a higher number of steps indicating greater severity) or the development of diabetic retinopathy necessitating laser photocoagulation or vitrectomy.

Results

At 4 years, the rates of progression of diabetic retinopathy were 7.3% with intensive glycemia treatment, versus 10.4% with standard therapy (adjusted odds ratio, 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.51 to 0.87; $P = 0.003$); 6.5% with fenofibrate for intensive dyslipidemia therapy, versus 10.2% with placebo (adjusted odds ratio, 0.60; 95% CI, 0.42 to 0.87; $P = 0.006$); and 10.4% with intensive blood-pressure therapy, versus 8.8% with standard therapy (adjusted odds ratio, 1.23; 95% CI, 0.84 to 1.79; $P = 0.29$).

Conclusions

Intensive glycemic control and intensive combination treatment of dyslipidemia, but not intensive blood-pressure control, reduced the rate of progression of diabetic retinopathy. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and others)

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ปณิณัฐ บุรณะทรัพย์ขจร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นการศึกษาที่ใช้การตรวจตาแบบมาตรฐาน คือ การถ่ายภาพจอประสาทตา 7 ตำแหน่ง (fundus photography of seven standard stereoscopic fields) เปรียบเทียบภาพก่อนรักษากับหลังรักษา 4 ปี โดยใช้ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Retinopathy Severity Scale ซึ่งเป็นมาตรฐานในการบอกระดับความรุนแรงของ DR โดยมีรายละเอียดดังใน Supplementary Appendix ของการศึกษา

การศึกษานี้วัดผลต่อจอประสาทตาในสองด้าน คือ

1. Progression ของ DR คือ มีการเพิ่มของ ETDRS Retinopathy Severity Scale อย่างน้อยสามระดับ หรือ ต้องใช้เลเซอร์หรือการผ่าตัดเพื่อรักษา PDR

2. Vision loss คือ มีการลดลงของ ETDRS visual acuity chart อย่างน้อยสามแถว ในตาข้างใดข้างหนึ่ง ETDRS chart เป็นเครื่องมือในการวัด visual acuity ซึ่งไม่ใช่ Snellen charts ที่ใช้บ่อยในประเทศไทย โดย ETDRS chart สามารถวัดได้ละเอียดกว่า มีความแม่นยำมากกว่า และเมื่อทำการวัดซ้ำผลที่ได้มีความใกล้เคียงกันมากกว่า^๒

โดยผู้ป่วยมีเป็น proliferative diabetic retinopathy (PDR) ซึ่งเคยรักษาด้วย laser photocoagulation หรือ vitrectomy จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การลดระดับน้ำตาลในเลือดจน A1c ได้ 6.4% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ A1c 7.5% จะช่วยลด progression ของ DR ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง ที่อายุมากประมาณ 61 ปี และเป็นเบาหวานมานาน 10 ปี โดยไม่ขึ้นกับการลดความดันโลหิตและการใช้ยา fenofibrate แต่ไม่ลด vision loss

การลดความดันโลหิตต่ำบนในกลุ่มการรักษาแบบปกติคือ 133 มิลลิเมตรปรอท เปรียบเทียบกับกลุ่มรักษาแบบเข้มงวด 117 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งต่างกัน 16 มิลลิเมตรปรอท (ซึ่งมากกว่าการศึกษา UKPDS ซึ่งต่างกันเพียง 10 มิลลิเมตรปรอท) แต่ไม่ช่วยลด progression ของ DR หรือ vision loss เหตุผลที่เป็นไปได้คือ เนื่องจาก ACCORD หยุดการศึกษาก่อนเวลา ทำให้จำนวนผู้ป่วยต่ำกว่าที่คาดการณ์ไว้จึงทำให้ power ไม่พอ หรือระยะเวลาในการรักษาสั้นเกินไป ดังจะเห็นได้จากการศึกษา UKPDS ต้องใช้เวลามากกว่า 9 ปีนับจาก randomization จึงจะเห็นความแตกต่างของ microvascular endpoint ซึ่งอธิบายได้จาก glycemic memory หรือการควบคุมความดันตัวบนให้ต่ำกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท อาจไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมเมื่อเปรียบเทียบกับความดันตัวบนที่ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท

การเพิ่มยา fenofibrate ให้กับผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งประมาณร้อยละ 60 จะได้รับยา statin อยู่แล้ว จะช่วยลด progression ของ DR แต่ไม่ลด vision loss ซึ่งยืนยันผลของการศึกษา FIELD^๓ ที่พบว่า fenofibrate ช่วยลดการรักษาด้วยเลเซอร์ แต่จนถึงปัจจุบันก็ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่ไม่น่าจะอธิบายได้ด้วยการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันเพียงเล็กน้อยในการศึกษา ACCORD หรือ FIELD

ผลด้านดีต่อตาเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ต้องทราบว่า มีรายละเอียดของการวัดผลที่แตกต่างกันดังตารางที่ 1

โดยสรุปการนำมาตรฐานการลดระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด โดยมีเป้าหมาย A1c น้อยกว่า 6.0% ไปใช้รักษาในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นเบาหวานมานาน แม้จะลดการดำเนินโรคของเบาหวานที่จอประสาทตา แต่ต้องประเมินเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้น เช่น อัตราตาย

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบการวัดผลการรักษาในแง่ผลดีต่อ DR ซึ่งมีตัวชี้วัดซึ่งแตกต่างกัน

| | UKPDS | | DCCT | ACCORD | | |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| | Glucose | BP | secondary-intervention cohort | Glucose | BP | Li |
| Measurement | ETDRS | | | | | |
| 2-step ETDRS Scale | ↓21% p=0.015 | ↓34% p=0.003 | | | | |
| 3-step ETDRS Scale | | | ↓54% P<0.001 | | | |
| 3-step ETDRS Scale or PDR with laser or vitrectomy | | | | HR 0.67 p=0.003 | HR 1.23 p=0.29 | HR p=C |
| PDR or ME or DM blindness or laser | | | | | | |
| CSME | | | | | | |
| Laser | | | | | | |
| 3 lines on ETDRS chart | | ↓47% p=0.003 | | HR 0.95 p=0.56 | HR 1.27 p=0.06 | HR p=C |

CSME: clinically significant macular edema, ME: macular edema, Laser: Laser photocoagulation therapy

จากสาเหตุต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.27 ต่อปี (ถ้ารักษาแบบการรักษา ACCORD) ผู้ป่วยจะอ้วนขึ้น และมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงเพิ่มขึ้นสามเท่าตัว ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันคงต้องเริ่มรักษาผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มเป็นเบาหวาน และควบคุมให้ดีขึ้นเนื่องจากเป็นเวลานานพอ และเลือกเป้าหมายของระดับน้ำตาลที่ผู้ป่วยรายนั้นๆ จะทำได้โดยปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. The ASG, Group AES. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44.
2. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc 2009;107:311-24.
3. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:1687-97.

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์ subgroup ของการศึกษา ACCORD โดยที่การศึกษา ACCORD เป็นการศึกษาแบบ randomized ใน 77 โรงพยาบาล ในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ที่ศึกษาผู้ป่วย 10,251 ราย ที่เป็นเบาหวาน type II ที่มีระดับ glycated hemoglobin เท่ากับหรือมากกว่า 7.5% โดยผู้ป่วยถูกกลุ่มเพื่อควบคุมให้ได้ระดับ glycated hemoglobin น้อยกว่า 6% หรือเรียกว่า intensive glycemic therapy เทียบกับการควบคุมให้ได้ระดับ glycated hemoglobin อยู่ในช่วง 7–7.9% หรือเรียกว่า standard therapy ในผู้ป่วยจำนวน 10,251 รายนี้ มีผู้ป่วย 5,518 รายที่มีระดับไขมันในหลอดเลือดสูงจะถูกดัดให้ simvastatin ร่วมกับ fenofibrate หรือ simvastatin ร่วมกับ fenofibrate–placebo สำหรับผู้ป่วยที่เหลือ 4,733 รายที่ไม่มีระดับไขมันในหลอดเลือดสูงจะถูกดัดเพื่อควบคุมความดันโลหิต systolic ให้ต่ำกว่า 120 มม.ปรอทหรือเรียกว่า intensive blood pressure control เทียบกับการควบคุมความดันโลหิต systolic ให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอทหรือเรียกว่า standard therapy โดยวัด primary outcome เป็นเวลาที่เกิดอาการครั้งแรกของ non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke หรือเสียชีวิตจาก cardiovascular causes

สำหรับการศึกษา subgroup นี้ เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่เข้าศึกษาใน ACCORD เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการควบคุมระดับ glycated hemoglobin การควบคุมระดับไขมันในหลอดเลือด หรือการควบคุมความดันโลหิตในแง่การลุกลามของ diabetic retinopathy โดยวัดเป็นความรุนแรงที่มากขึ้นอย่างน้อย 3 steps ของ ETDRS severity scale ซึ่งมีทั้งหมด 17 steps โดยการประเมิน fundus จากการถ่ายภาพ

หรือการเกิด proliferative diabetic retinopathy ที่จำเป็นต้องทำ photocoagulation therapy หรือทำ vitrectomy และวัดจำนวนผู้ป่วยที่มี moderate visual loss การศึกษา subgroup นี้มีการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเปรียบเทียบแต่ละกลุ่มการรักษา โดยในกลุ่มเปรียบเทียบการควบคุมระดับ glycated hemoglobin ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 2,658 ราย ในกลุ่มเปรียบเทียบการควบคุมระดับไขมัน ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 1,593 รายและในกลุ่มเปรียบเทียบความดันโลหิตได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 1,263 ราย เนื่องจากในแต่ละกลุ่มเปรียบเทียบ ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการรักษา 2 แบบ เช่น ได้รับการรักษาเพื่อควบคุมระดับ glycated hemoglobin และการควบคุมระดับไขมันในหลอดเลือดหรือได้รับการควบคุมระดับ glycated hemoglobin และการควบคุมความดันโลหิต การวิเคราะห์จึงจำเป็นต้องควบคุมวิธีการรักษาอย่างหนึ่งไว้จึงใช้วิธี logistic regression model ในรายที่ไม่มีผลภาพถ่าย fundus ได้มีการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทั้งแบบ unadjusted และแบบ adjusted ของ missing data โดยมีการแทนค่า missing data หลาย ๆ ค่า ซึ่งค่าที่นำมาแทนค่าได้มาจากการใช้ logistic regression method สำหรับ multiple imputation

วิจารณ์

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษา subgroup จากการศึกษา ACOORD ซึ่งมีขนาดกลุ่มตัวอย่างมากถึง 10,251 ราย แต่การศึกษา subgroup นี้มีขนาดกลุ่มตัวอย่างเพียง 4,000–5,000 รายเท่านั้น โดยที่การศึกษา subgroup นี้ไม่ได้กล่าวว่า การคัดเลือกผู้ป่วยมาศึกษาจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 10,251 รายเกิดจากการสุ่มหรือไม่ ทำให้อาจมี selection bias ได้ แม้ว่าข้อมูลพื้น

ฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกแสดงไว้ในตารางที่ 1 ของแต่ละกลุ่มการศึกษาเปรียบเทียบจะเหมือนกัน แต่ก็ไม่สามารถรับประกันได้ว่าข้อมูลพื้นฐานที่ไม่ได้แสดงไว้จะเท่ากัน และการศึกษานี้ก็ไม่ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา subgroup นี้มีข้อมูลพื้นฐานเหมือนกับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาหรือไม่ เพราะถ้าแตกต่างกันอาจนำผลลัพธ์ของการศึกษาไปใช้ไม่ได้กับผู้ป่วยทุกราย (generalization) และสำหรับการวัดผลลัพธ์ของการศึกษาที่วัดเป็น ETDRS severity scale ก็ไม่ได้ทำ reliability test ทำให้เกิดความสงสัยว่าแพทย์ผู้ประเมิน severity scale ในแต่ละแห่งจำนวน 77 แห่งจะประเมินได้เหมือนกันหรือไม่ เพราะถ้าประเมินไม่เหมือนกัน การศึกษานี้ก็เชื่อถือไม่ได้ เช่นเดียวกับการรักษาด้วยวิธี laser photocoagulation หรือการทำ vitrectomy ก็ไม่ได้บอกหลักเกณฑ์ที่จะต้องทำการรักษาด้วยวิธี laser photocoagulation หรือการทำ vitrectomy ไม่ทราบว่าแพทย์แต่ละแห่งใช้หลักเกณฑ์

เดียวกันหรือไม่และหลักเกณฑ์นั้นมีความยืดหยุ่นมากน้อยแค่ไหนตามดุลพินิจของแพทย์แต่ละรายหรือไม่ ถ้าเป็นเช่นนั้นการศึกษานี้ก็เชื่อถือไม่ได้เช่นกัน เพราะแพทย์แต่ละรายใช้เกณฑ์ที่ไม่เหมือนกัน

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล การศึกษา subgroup นี้ได้ทำการวิเคราะห์หลายครั้ง (multiple analysis) ตั้งแต่การวิเคราะห์เปรียบเทียบการควบคุมระดับ glycated hemoglobin การควบคุมระดับไขมัน การควบคุมความดันโลหิตและการเปรียบเทียบ subgroup อื่นๆ อีกที่แสดงในรูปที่ 1 ซึ่งจะทำให้ type I error เพิ่มขึ้น ทำให้มีโอกาสสรุปผลลัพธ์ของการรักษาผิดพลาดมากขึ้นการศึกษา subgroup นี้ก็ไม่ได้ทำการปรับแก้ค่า p-value

สรุป

ก่อนที่จะนำผลลัพธ์ของการศึกษานี้ไปใช้ ควรเขียนไปถามผู้แต่งในข้อที่สงสัยดังกล่าวข้างต้นก่อนและพึงสังวรไว้ว่าผลลัพธ์ของการศึกษาอาจผิดพลาดได้