

Susan S. Jick, Monika Stender, Marian W. Myers

Częstość chorób wątroby u chorych na cukrzyce typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Frequency of Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients Treated With Oral Antidiabetic Agents

STRESZCZENIE

WSTĘP. W badaniu oceniane były przypadki uszkodzenia wątroby u chorych na cukrzyce typu 2 leczonych tradycyjnymi doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi. Celem próby była ponowna analiza danych dotyczących zależności uszkodzeń wątroby od stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych.

MATERIAL I METODY. Do badania zakwalifikowano chorych na cukrzyce typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Korzystano z Brytyjskiej Bazy Danych. Chorzy byli obserwowani w kierunku ewentualnego rozwoju chorób wątroby. Określono typ i etiologię rozpoznanych schorzeń, a ich częstość obliczano na podstawie skumulowanego czasu trwania terapii doustnej.

WYNIKI. Spośród 44 406 chorych na cukrzyce typu 2 u 605 potwierdzono po przeprowadzeniu badania komputerowego występowanie choroby wątroby, wskaźnik zapadalności wynosił 53,2/10 000 osobolat (95% CI 49,2–57,6). U 186 z nich choroba miała postać łagodnych, przejściowych, bezobjawowych epizodów, u 249 występowały czynniki predysponujące, natomiast u 113 stwierdzono istnienie innych przyczyn uszkodzenia wątroby. Oceniono, że u 57 pacjentów uszkodzenie wątroby było prawdopodobnie spowodowane stosowaniem leków, wskaźnik zapadalności wynosił 5,0/10 000 osobolat

(3,9–6,5). Rozpoznanie to potwierdzono w 11 przypadkach, u 8 chorych stwierdzono stłuszczenie wątroby spowodowane cukrzyca, u pozostałych chorych przyczyna pozostała nierozpoznana. Terapie doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi kontynuowało 51 z 57 chorych, u 2 nie potwierdzono, że przyjmowane leki wywołały uszkodzenie wątroby, przy wskaźniku zapadalności wynoszącym 0,2/10 000 osobolat (< 0,1–0,6).

WNIOSKI. W badanej populacji choroby wątroby występowały często. U wielu chorych dodatkowo występowały inne schorzenia, które mogą powodować uszkodzenie wątroby.

ABSTRACT

OBJECTIVE. We evaluated liver disease in conventionally treated type 2 diabetic patients to provide a reference against which reports of liver disease related to novel oral antidiabetic treatments could be compared.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. In this follow-up study, patients with type 2 diabetes who were treated with oral antidiabetic agents were identified from the U.K.-based General Practice Research Database and were followed to determine whether they developed liver disease. The specific types and etiologies of liver disorders were determined. Incidence rates were calculated based on the accumulated exposure time to oral antidiabetic agents.

RESULTS. Among 44,406 type 2 diabetic patients, 605 had a computer diagnosis of liver disease with an incidence rate of 53.2/10,000 person-years (95% CI 49.2–57.6). Of the 605 subjects, 186 had nonsymp-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 1999; 22: 2067–2071
Copyright © 1998 by *American Diabetes Association, Inc.*
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 75–82
Tłumaczenie: lek. med. Przybysława Kaczmarek-Kusznierewicz
Wydanie polskie: Via Medica

tomatic, mild, and transient liver disorders; 249 had a predisposing condition; and 113 had another cause for the disease. A total of 57 cases were possibly drug induced with an incidence rate of 5.0/10,000 person-years (3.9–6.5). Of the cases, 11 were attributed to other drugs, 8 were attributed to fatty liver disease of diabetes, and the remaining cases were attributed to uncertain causes. Oral antidiabetic agents were continued in 51 of these 57 cases, and we could not rule out oral antidiabetic agents as a cause of liver disease in 2 cases with an incidence rate of 0.2/10,000 person-years (<0.1–0.6).

CONCLUSIONS. In this population, the background incidence of liver disease was high. Most cases involved other systemic diseases that may cause liver disease.

Wstęp

Wiele doniesien o hepatotoksycznym działaniu nowego leku doustnego, jakim jest troglitazon [1], spowodowało konieczność przeprowadzenia badania, którego celem była ocena ryzyka wystąpienia chorób wątroby u chorych na cukrzyce typu 2 leczonych w sposób konwencjonalny doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Doniesienia są źródłem ograniczonych informacji o przypadkach jatrogennych uszkodzeń wątroby. Ponieważ nie wszystkie przypadki zostały opisane, informacje są często niekompletne, a dane dotyczące całkowitej liczby osób przyjmujących lek (uzyskiwane na podstawie liczby sprzedanych leków), nieznanne lub niezrzetelne [2, 3], przeprowadziliśmy to badanie. Jego celem była ocena ryzyka wystąpienia chorób wątroby w ściśle określonej grupie chorych na cukrzyce typu 2 leczonych tradycyjnymi środkami doustnymi, u których może w przyszłości być stosowany nowy lek. Ponadto, w badaniu określono najbardziej prawdopodobne przyczyny uszkodzenia wątroby we wszystkich przypadkach oraz ustalono, czy lek hipoglikemizujący powodował uszkodzenie tego narządu.

Material i metody

Ponad 4 mln mieszkańców Wielkiej Brytanii (głównie Anglii i Walii) zostało zarejestrowanych w komputerowej bazie danych lekarzy rodzinnych (dostarczonych przez Value Added Medical Products (London)), wszyscy wyrazili zgodę na udostępnienie danych dla celów naukowych. Ta baza danych jest własnością Brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia, nosi nazwę *General Practice Research Database* (GPRD)

i jest przede wszystkim źródłem informacji o mieszkańcach Anglii i Walii [4]. Lekarze rodzinni zostali przeszkoleni, w jaki sposób zbierać informacje i mieli za zadanie przekazywać je anonimowo do bazy danych. Informacje dotyczyły cech pacjenta, schorzeń oraz przebytych hospitalizacji. Ponadto, lekarze wpisywali wystawiane recepty wprost do komputera a zalecane leki umieszczane były jednocześnie w bazie danych dotyczących pacjenta. Do zapisywania jednostek chorobowych stosowano Oxfordzki System Informacji Medycznej (OXMIS), natomiast leki rejestrowano na podstawie kodowanego spisu leków, który powstał na bazie zestawienia *Prescription Pricing Authority's* [5, 6].

Grupa badana

Do badania włączono chorych na cukrzyce typu 2 kwalifikowanych na podstawie GPRD (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób nr 250,0, 250,1, 250,2), którzy byli leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w latach 1989–1996.

Za moment rozpoczęcia terapii doustnym środkiem hipoglikemizującym przyjęto pierwsze zalecenie stosowania leku. Dla każdego z badanych okres terapii wyznaczono, zaczynając od pierwszego zalecenia przyjmowania leku plus 90 dni do ostatniego zalecenia, czyli do momentu przerwania badania, zgonu chorego lub zakończenia badania. Jeżeli chory dodatkowo, oprócz doustnych leków przeciwcukrzycowych, przyjmował leki z grupy statyn (inhibitor reduktazy HMG koenzymu A), za osobom czas przyjęto okres od rozpoczęcia przyjmowania leku przeciwcukrzycowego łącznie ze statyna do zakończenia badania.

Ustalenie przypadków

Wybrano wszystkich pacjentów, których zapisano w bazie danych i stwierdzono wystąpienie uszkodzenia wątroby w ciągu 90 dni po zapisaniu doustnego leku przeciwcukrzycowego. Korzystano z 22 kodów OXMIS zastosowanych poprzednio w badaniach, wykazujących zależność między przyjmowaniem określonego preparatu a wystąpieniem chorób wątroby (tab. 1) [7–9]. Wszyscy wybrani pacjenci byli badani przez lekarza i klasyfikowani do poniższych grup w zależności od:

1. obecności czynnika predysponującego przed pierwszym zapisaniem doustnego leku przeciwcukrzycowego (np. zastoinowa niewydolność serca, choroba nowotworowa, alkoholizm, uprzednio stwierdzona choroba wątroby);
2. obecności czynników predysponujących po pierwszym zapisaniu doustnego leku przeciwcukrzycowego

Tabela 1. Zaburzenia wątrobowe według klasyfikacji OXMIS

Kody OXMIS	Rozpoznawanie
070	Zakazne zapalenie wątroby
070 F	Piorunujące zapalenie wątroby
070 N	Zapalenie wątroby nie-A nie-B
K501	Biopsja wątroby
570 XX	Ostre zapalenie wątroby, ostra masywna martwica wątroby, podostra ostra masywna martwica wątroby
573 XX	Inne choroby wątroby
574 XX	Choroby pęcherzyka żółciowego
575 XX	Inne choroby pęcherzyka żółciowego
576 A	Zółtaczka mechaniczna
785 CP	Białe stolce
L3260	Próby wątrobowe
L3260 AB	Nieprawidłowe próby wątrobowe
L3262 AB	Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych wątroby
L3263 AB	Nieprawidłowe enzymy wątrobowe
L3263 H	Podwyższone poziomy enzymów wątrobowych
L3264 AB	Uszkodzenie funkcji wątroby
K 5091	Przetoka wątrobowa
5710 HA	Alkoholowe zapalenie wątroby
5730 D	Uszkodzenie komórek wątrobowych
5716 JA	Rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową
7852 XX	Zółtaczka
5719 CH	Zółtaczka wywołana lekami

wego, ale przed postawieniem diagnozy choroby wątroby;

- występowania łagodnego, przemijającego i bezobjawowego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (schorzenie uważano za ładne, jeżeli pacjent nie był z tego powodu hospitalizowany bądź skierowany na konsultacje do specjalisty, kontynuowano u niego terapie doustną, a w bazie danych nie znaleziono dalszych informacji o nieprawidłowościach w funkcjonowaniu wątroby;
- obecności innych czynników, które mogą uszkadzać wątrobę (np. infekcje wirusowe czy bakteryjne lub proces autoimmunologiczny);
- niepewnej etiologii chorób wątroby i konieczności przeprowadzenia dalszych badań.

Wymagano przedstawienia oryginalnej dokumentacji medycznej, jeżeli chory był w szpitalu lub na konsultacjach u specjalisty.

Jeżeli chory nie był hospitalizowany, nie korzystał z porady specjalistycznej lub jego dokumenta-

cja medyczna była niedostępna, korzystano z wyników badań laboratoryjnych zapisanych w komputerowej bazie danych bądź ocenie klinicznej.

Jeżeli dostępne były wyniki testów określających funkcje wątroby (LFT, *liver function tests*), przyjęto następujące kryteria potwierdzające jej uszkodzenie:

- co najmniej 2-krotny wzrost ponad górną granicę normy poziomu aminotransferazy alaninowej lub bilirubiny związanej lub
- jednoczesny wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej, fosfatazy kwasnej i bilirubiny całkowitej, przy czym wzrost jednej z tych wartości przekraczał ponad 2-krotnie górną granicę normy [10].

Wyniki

Grupa badana

Wybrano 44 406 chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących jeden bądź więcej doustnych leków przeciwcukrzycowych bez terapii hipolipemizującej lub w połączeniu ze statynami. Wiek i płeć badanych przedstawiono w tabeli 2. Większość z nich to osoby w wieku 50–79 lat (76%), którym łącznie przepisano 1 562 401 razy doustne leki przeciwcukrzycowe. Większości (63%) zalecono taką formę terapii co najmniej 15-krotnie (tab. 3).

Badani obciążeni czynnikami ryzyka

Wśród 44 406 pacjentów stwierdzono, że u 4 216 jeszcze przed włączeniem do badania występowały czynniki predysponujące do uszkodzenia wątroby. U 21% chorych z tej grupy już wcześniej stwierdzano schorzenia wątroby, u 29% występowała choroba nowotworowa, u 3% stwierdzono alkoholizm, u 36% — zastoinowa niewydolność krążenia, a u 12% — kilka z powyższych czynników.

Wśród chorych z czynnikami predysponującymi u 131 (3%) później potwierdzono chorobę wa-

Tabela 2. Płeć i wiek badanej populacji

Wiek (lata)	Mezcyżni	Kobiety	Razem
< 50	3,022	2,114	5,136 (12)
50–59	5,029	3,572	8,601 (19)
60–69	7,072	5,757	12,829 (29)
70+	7,640	10,200	17,840 (40)
Razem	22,763 (51)	21,643 (49)	44,406

Dane są = n (%)

Tabela 3. Liczba osób stosujących leki oraz liczba recept

	Liczba osób przyjmujących leki	Liczba recept
Pochodne sulfonylomocznika*	22,691 (51)	507,991 (33)
Metformina	4,890 (11)	100,351 (6)
Inne doustne leki hipoglikemizujące	175 (< 1)	1,370 (< 1)
Wiecej niz jeden doustny lek przeciwcukrzycowy	15,440 (35)	899,970 (58)
Lacznie z lekiem hipolipemizujacym	1,210 (3)	52,719 (3)
Razem	44,406 (100)	1,562,3401 (100)

Dane = n (%) * Pochodne sulfonylomocznika obejmują: glibenclamid, chlorpropamid, gliklazyd, glipizyd, glikwidon i tolbutamid; inne leki to: żywica guarynowa, akarboza; Leki hipolipemizujące: simwastatyna, fluwastatyna i prawastatyna

troby. U tych pacjentów nie kontynuowano badania ze względu na wystąpienie czynników predysponujących przed rozpoczęciem doustnej terapii lekami hipoglikemizującymi. W pozostałej grupie 40 190 chorych nie postawiono diagnozy uszkodzenia wątroby przed pierwszym przyjęciem doustnych leków przeciwcukrzycowych (tab. 3).

Rozpoznanie i ocena zachorowań na schorzenia wątroby

Wśród 40 190 badanych u 605 chorych (1,5%) po raz pierwszy rozpoznano dysfunkcje wątroby podczas przyjmowania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Kobiety stanowiły 43% tej grupy. Struktura

Tabela 4. Płeć i wiek osób ze schorzeniami wątroby o nieznannej etiologii (57 przypadków)

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety	Razem
< 50	0	4	4
50–59	10	5	15
60–69	8	11	19
70+	6	13	19
Razem	24	33	57

Dane = n (%)

wieku przedstawiała się następująco: 11% badanych nie ukończyło 50 roku życia, 20% było w wieku 50–59 lat, 32% — 60–69 lat, 37% — powyżej 70 lat.

U 249 (41,2%) z 605 chorych czynniki predysponujące ujawniły się po włączeniu leku przeciwcukrzycowego, ale przed postawieniem diagnozy choroby wątroby.

U 186 (31,0%) chorych występowały niewielkie zmiany poziomu enzymów wskaźnikowych niewywołujące objawów klinicznych, natomiast u 113 (18,7%) pacjentów stwierdzono zaburzenia funkcji wątroby, których nie wiązano z przyjmowanymi lekami. W 57 przypadkach uszkodzenie wątroby mogło być spowodowane działaniem leków. Spośród 37-osobowej grupy badanych, hospitalizowanych lub po konsultacji specjalistycznej dla 26 pacjentów udało się uzyskać oryginalną dokumentację medyczną, pozostałe przypadki analizowano na podstawie informacji zapisanych w bazie danych. W tabeli 4 przedstawiono wiek i płeć 57 badanych. Dokładna specyfika zmian oraz informacje o typie uszkodzenia wątroby przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Częstość schorzeń wątroby w poszczególnych kategoriach

Kategorie chorób wątroby	N	Osobolata	Wskaźnik zapadalności na 10 000 osobolat (95% CI)
Związane ze stosowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych	2	113 644	0,2 (< 0,1–0,5)
Związane z lekiem nieobjętym badaniem*	11	113 644	1,0 (0,5–1,7)
Choroba przemijająca	29	113 644	2,6 (1,8–3,7)
Choroba przewlekła	6	113 644	0,5 (0,2–1,2)
Związana ze stłuszczeniem wątroby	8	113 644	0,7 (0,4–1,4)
Razem	57†	113 644	5,0 (3,9–6,5)

* Cztery przypadki wiązano ze stosowaniem leków hipolipemizujących; † w jednym przypadku klasyfikacja była niejednoznaczna.

U 2 badanych zmiany te można było wiązać z przyjmowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych. Jedną z pacjentek była 58-letnia kobieta, u której stwierdzono podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej. Terapie przerwano po 2-krotnym zaleceniu metforminy. Podwyższone parametry powróciły do normy po 8 tygodniach. U innej, 86-letniej pacjentki, której do terapii włączono metforminę i gliburid, krótko po rozpoczęciu leczenia wystąpiła intensywna żółtaczka świadcząca o poważnym uszkodzeniu wątroby. Pacjentka zmarła. W rozpoznaniu sekcyjnym jako przyczynę zgonu podano „niewydolność wątroby”.

U 29 pacjentów pojawiły się: przemijająca bezobjawowa żółtaczka, przemijający umiarkowany wzrost poziomu enzymów wskaźnikowych lub łagodne zapalenie wątroby. U wszystkich tych osób kontynuowano terapię doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, a przypadki te uznano za nieistotne klinicznie. U 8 pacjentów stwierdzono stłuszczenie wątroby w przebiegu cukrzycy, u 11 — choroby wątroby spowodowane przyjmowaniem leków nieobjętych próbą, u 1 z badanych ilość informacji była niewystarczająca do określenia etiologii choroby. W 4 z 20 przypadków leczenie doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi przerwano ze względu na złą kontrolę glikemii lub przyrost masy ciała.

U 6 chorych po raz pierwszy rozpoznano trwałe zaburzenia funkcji wątroby już po włączeniu leków doustnych. W tej grupie kontynuowano leczenie. U 1 z pacjentów z powyższej grupy zaobserwowano przemijające bezobjawowe zwyczajnie poziomy enzymów wątrobowych pojawiające się w trakcie 2-letniej terapii, które później powróciły do normy. U dwóch pacjentów występowało przewlekłe bezobjawowe podwyższenie poziomu biochemicznych parametrów funkcji wątroby — obserwacje zakończono odpowiednio po 9 i 19 miesiącach.

U innego chorego poziom fosfatazy alkalicznej był przewlekłe podwyższony, a przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Monitorowanie powyższego parametru przerwano po 2 latach, nie ma dalszych informacji dotyczącej tego problemu. U kolejnego pacjenta stwierdzono wodobrzusze, chory zmarł. Uznano, że przyczyną śmierci było przewlekłe zapalenie wątroby. Wreszcie u jednego z badanych wystąpiła żółtaczka, która doprowadziła do konieczności wykonania przeszczepu wątroby, klinicznie rozpoznano zapalenie wątroby.

Nie ma potwierdzenia, że doustne leki przeciwcukrzycowe doprowadziły do chorób wątroby w tej grupie badanych.

Częstość chorób wątroby

Częstość nowo rozpoznanych chorób wątroby wynosiła 605 przypadków na 40 190 badanych, wskaźnik zapadalności wyniósł 53,2/10 000 osobolat, narazenia (95% CI 49,2–57,6) na działanie doustnego leku przeciwcukrzycowego. Po wyłączeniu pacjentów z łagodnymi i przemijającymi okresami dysfunkcji wątroby częstość wynosiła 492 przypadki na 40 190 lub 43,2/10 000 osobolat (39,6–47,3).

Wskaźnik zapadalności na istotnie kliniczne schorzenia w 57 przypadkach nieobarczonych czynnikami predysponującymi lub innymi czynnikami powodującymi uszkodzenia wątroby przedstawia tabela 5. Częstość chorób wątroby dla wszystkich 57 chorych wynosiła 5,0/10 000 osobolat (3,9–6,5), natomiast częstość zaburzeń w funkcjonowaniu narządu zależna od doustnych leków przeciwcukrzycowych — 0,2/10 000 osobolat (< 0,1–0,6), a od leków nieanalizowanych w próbie — 1,0/10 000 osobolat (0,5–1,7). Wśród chorych przyjmujących leki nieobjęte badaniem było 4 pacjentów leczonych statynami — 4/1 191 lub 33,6/10 000 osobolat (13,1–86,0) (tab. 5). W pozostałych 7 przypadkach, chorzy przyjmowali inne leki, jak: fluoksetyna, chlorpromazyne, itrakonazol, tierydazyne, amoksyliny z kwasem klawulanowym, amoksyliny i tioksanten.

Wnioski

Praca przedstawia występowanie schorzeń wątroby u osób leczonych tradycyjnymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Badano te grupy, aby ocenić częstość chorób wątroby u pacjentów, którym do terapii można włączyć nowy lek przeciwcukrzycowy. Wyniki badań mogą stanowić punkt odniesienia do analizy doniesień dotyczących występowania uszkodzenia wątroby podczas podawania nowych leków przeciwcukrzycowych. Chorych z uszkodzeniem wątroby pogrupowano zgodnie z rozpoznaniem i oceniono etiologię zmian, zwracając szczególną uwagę, czy i jak często wystąpienie chorób wątroby było zależne od przyjmowania leków doustnych.

Przyczyna zachorowań były infekcje wirusowe, bakteryjne, czynniki predysponujące lub sama cukrzyca. Zależność między cukrzycą a chorobami wątroby została udowodniona [11]. Opisano częstsze występowanie podwyższonego poziomu enzymów wskaźnikowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej i transpeptydazy glutamylowej, u 20–30% chorych na cukrzycę typu 2 i u 5% chorych na cukrzycę typu 1, a sama choroba uznano za czynnik wywołujący pod-

wyszszony poziom aminotransferazy alaninowej. Ponadto, u chorych na cukrzyce opisano choroby wątroby sklasyfikowane histologicznie jako: stłuszczenie, zapalenie ze stłuszczeniem, zwłóknienie czy marskość podobna do poalkoholowej. U chorych na cukrzyce częściej występuje pierwotny rak wątroby [15].

Przeprowadzono niewiele badań populacyjnych oceniających rodzaj uszkodzenia wątroby ze względu na konieczność wykonywania biopsji u osób, które nie wykazują klinicznych wskazań do tego zabiegu.

Większość badań przeprowadzono w wyselekcjonowanych grupach chorych, takich jak otyli chorzy na cukrzyce, pacjenci po zabiegach gastrologicznych [16, 17]. Trudno byłoby odnieść uzyskane wyniki do ogólnej populacji. Nie znamy żadnej pracy, w której oceniano częstość chorób wątroby u chorych na cukrzyce typu 2 leczonych doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi.

W naszym badaniu nie oceniano chorych leczonych wyłącznie dietą i wysiłkiem fizycznym bądź przyjmujących insulinę.

Łącznie 6 865 chorych spośród 44 406-osobowej grupy (15,5%), oprócz leków doustnych, okresowo przyjmowało insulinę. Wśród 57 chorych z uszkodzeniem wątroby o nieznanym podłożu tylko 1 chory przyjmował insulinę przed rozpoznaniem. Uszkodzenie wątroby spowodowane było nie samą insuliną, a lekami, które nie były brane pod uwagę w tym badaniu, zatem choroba wątroby nie wiązała się ze stosowaniem insuliny u osób przyjmujących także doustne leki przeciwcukrzycowe.

Dane kliniczne uzyskane z komputerowej bazy danych skonfrontowano z dodatkowymi informacjami znajdującymi się w oryginalnej dokumentacji medycznej — wyniki były zadawalające dla badania klinicznego [5].

Podstawowa zasada zastosowana przy doborze chorych było ustalenie najbardziej prawdopodobnych przyczyn chorób wątroby oraz ocena czynników ryzyka obecnych już przed rozpoczęciem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [18]. Jeśli te czynniki wystąpiły już po włączeniu leków doustnych, uznano je za główną przyczynę uszkodzenia wątroby, gdyż mogły one maskować inne potencjalne przyczyny. Dlatego też nie ocenialiśmy stopnia, w jakim inne czynniki, takie jak sama cukrzyca lub farmakoterapia, mogą wpływać na stwierdzone zaburzenia funkcji wątroby [19].

Stwierdzono ogólnie wysoki wskaźnik zapadalności na schorzenia wątroby wynoszący 53,2/10 000 osobolat (49,2–57,6) wśród chorych na cukrzyce

typu 2 podczas przyjmowania doustnych środków przeciwcukrzycowych, ale bardzo niski wskaźnik zapadalności wynoszący 0,2/10 000 osobolat (< 0,1–0,6) dla przypadków, w których choroby wątroby były prawdopodobnie wynikiem działania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Dwie trzecie przypadków chorób wątroby było ściśle związanych z obecnością czynników predysponujących (patrz: cel i metody pracy). W 57 przypadkach nieobarczonych czynnikami ryzyka analizowano dokumentację chorych, aby ustalić, czy lekarz uznał, że terapia doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi stanowiła najbardziej prawdopodobną przyczynę uszkodzenia wątroby. W większości przypadków za powód wystąpienia choroby wątroby uznano inne przyczyny lub leki nieobjęte badaniem, dlatego przypadków tych nie uważano za przyczynowo związane z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, za czym przemawia decyzja o kontynuowaniu leczenia tymi preparatami. Liczba przepisanych recept (traktowana jako odpowiednik trwania leczenia) wahała się w granicach 1–40. Chorzy ze stwierdzonym uszkodzeniem wątroby spowodowanym najprawdopodobniej terapią doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi przyjmowali je przez krótki czas.

U 4 chorych z uszkodzeniem wątroby za przyczynę uznano przyjmowanie statyn przy wskaźniku zapadalności wynoszącym 33,6/10 000 osobolat (13,1–86,0). Ryzyko uszkodzenia wątroby na skutek terapii statynami było opisywane wcześniej [20, 21], więc można uznać je za prawdopodobny czynnik etiologiczny.

Uszkodzenia wątroby opisane w tej pracy, oprócz pojedynczych przypadków, zwykle nie były poważne. Zaobserwowano raczej łagodne postaci zaburzeń funkcjonowania narządu, które ustępowały bez powikłań. Pojawiły się 3 przypadki niewydolności wątroby; 2 z nich zakończone zgonem badanego, 1 — przeszczepem wątroby. Jeden z powyższych przypadków był prawdopodobnie spowodowany działaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych. Natomiast w 2 pozostałych przypadkach, nie ma danych klinicznych, które mogłyby potwierdzić, że leki przeciwcukrzycowe spowodowały uszkodzenie narządu. Zatem wyniki badań sugerują, że nowe przypadki ostrej niewydolności wątroby wśród chorych leczonych doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi mogą się pojawiać, ale występują rzadko, jeżeli nie istnieją czynniki predysponujące.

Uogólniając, w populacji chorych na cukrzyce typu 2 mogą pojawiać się przypadki stosunkowo łagodnie przebiegających uszkodzeń wątroby (nie-

zwiazane z doustna terapia cukrzycy). Należy brac to pod uwage przy ocenie doniesien o uszkodzeniach wtroby pojawiajacych sie podczas stosowania w terapii nowych leków doustnych.

Podziękowania

Badanie to przeprowadzono w ramach Programu Bostonskiego (*Boston Collaborative Drug Surveillance Program*) dzięki pomocy Glaxo-Wellcome. Program wspierany jest przez firmy: Astra AB, Bayer AG, Berlex Laboratories, Boots Healthcare International, Glaxo-Wellcome, Hoffman-La Roche, R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute oraz Novartis Pharmaceuticals.

Dziękujemy uczestnikom za wspaniala wspólna prace oraz Panu Doktorowi Alanowi Dean i jego zespołowi za pomoc w realizacji badania.

PISMIENICTWO

1. Wise J.: Diabetesdrug withdrawn after reports of hepatic events. *BMJ* 1997; 315: 1564.
2. Meyboom R.H., Hekster Y.A., Egberts A.C., Gribnau F.W., Edwards I.R.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug safety* 1997; 17: 374-389.
3. Miwa L.J., Jones J.K., Pathyal A., Hatoum H.: Value of epidemiologic studies in determining the true incidence of adverse events: the nonsteroidal anti-inflammatory drug story. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2129-2136.
4. Hollowell J.: The General Practice Research Database: quality of morbidity data. *Popul. Trends* 1997; 87: 36-40.
5. Jick H., Jick S.S., Derby L.E.: Validation of information recorded on general practitioner. Based computerised data resource in United Kingdom. *BMJ* 1991; 302: 766-768.
6. Jick H., Terris B.Z., Derby L.E.: Further validation of inflammation recorded on a general practitioner computerised data resources in United Kingdom. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 1992; 1: 347-349.
7. Garcia Rodriguez L.A., Stricker B.H.: Risk of acute liver injury associated with the Combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1327-1332.
8. Garcia Rodriguez L.A., Wallander M.A.: The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43: 183-188.
9. Myers M.W., Jick H.: Terfenadine and risk of acute liver disease. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 46: 251-253.
10. Benichou C.: Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international Consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11: 272-276.
11. Everhart J.E.: Digestive diseases and diabetes. W: *Diabetes in America*. wyd. 2, Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995; 457-483.
12. Salmela P.I., Sotaniemi E.A., Niemi M., Maentausta O.: Liver function tests in diabetic patients. *Diabetic Care* 1984; 7: 248-254.
13. Meltzer A.A., Everhart J.E.: Association between diabetes and evaluated serum alanine aminotransferase activity among Mexican Americans. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 565-571.
14. Schaffner F., Thaler H.: Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog. Liver Dis.* 1986; 8: 283-298.
15. LaVecchia C., Negri E., Decarli A., Franceschi S.: Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int. J. Cancer* 1997; 73: 204-207.
16. Silverman J.F., Pories W.J., Caro J.F.: Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological, and biochemical consideration. *Pathol. Annu.* 1989; 24: 275-302.
17. Silverman J.F., O'Brien K.F., Long S., Leggett N., Khazanie P.G.: Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1349-1355.
18. Liver and biliary tract disease. W: *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 14 wyd., Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., London D.L., red. New York, McGraw-Hill, 1998; 1660-1736.
19. Dossing M., Sonne J.: Drug-induced hepatic disorders: incidence, management and avoidance. *Drug safety* 1993; 9: 441-449.
20. Walker J.F.: Worldwide experience with simvastatin/lovastatin. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 21B-22B.
21. Ballare M., Campanini M., Airoidi G.: Hepatotoxicity of hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 1992; 38: 41-44.

