

Komentarz

Krzysztof Strojek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

W ostatnim czasie w farmakologii pojawiło się pojęcie plejotropizmu. Ma ono określać dodatkowe efekty działania leków, poza głównymi wskazaniami. I tak na przykład inhibitorom ACE czy blokerom receptora AT1 przypisuje się działanie ochronne na narządy, występujące niezależnie od efektu hipotensyjnego. Istnieją także sugestie, że leki z tych grup mogą hamować rozwój cukrzycy u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy. Sugestia ta pochodzi z wtórnych analiz wyników dużych badań klinicznych, w których pierwotnym punktem końcowym była ocena wpływu tych leków na śmiertelność, powstanie lub progresję powikłań sercowo-naczyniowych czy niewydolność serca.

Prezentowana praca stanowi metaanalizę wyników takich badań. Autorzy omawianego artykułu, po przeszukaniu baz internetowych, zidentyfikowali wszystkie publikacje, w których dokonano wtórnej oceny wpływu inhibitorów ACE/blokerów receptora AT1 na wystąpienie cukrzycy w podgrupach pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy. Dokonane obliczenia statystyczne pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, że stosowanie tych leków zmniejsza ryzyko cukrzycy.

Wniosek ten budzi jednak pewne wątpliwości. Przede wszystkim do metaanalizy włączono badania, których głównym celem było określenie wpływu inhibitorów ACE/blokerów receptora AT1 na inne niż cukrzyca powikłania (śmiertelność, powikłania narządowe itp.). Wpływ na wystąpienie cukrzycy wykazano „przy okazji”, przy pogłębionej analizie wtórnej (*post-hoc analysis*). Rezultaty takiej analizy mogą jedynie być przyczynkiem do postawienia hipotezy, a ta wymaga potwierdzenia w postaci badania klinicznego, w którym podstawowym celem będzie wystąpienie cukrzycy.

Dotychczas opublikowano tylko dwa takie badania: badanie DREAM — włączone do omawianej metaanalizy — oraz badanie NAVIGATOR.

W badaniu DREAM oceniono wpływ ramiprilu. Wykazano, że zastosowanie tego leku u 3269 osób z nieprawidłową tolerancją glukozy nie ma wpływu na rozwój cukrzycy w ciągu 3-letniej obserwacji. U chorych leczonych ramiprilem stwierdzono natomiast znamienne, o 16% częstszą regresję nietolerancji glukozy do normoglikemii. Odzwierciedleniem częstszej regresji było stężenie glukozy w 2. godzinie testu tolerancji glukozy wykonanego na zakończenie badania. W grupie leczonych ramiprilem wynosiło ono średnio 135,1 mg/dl, a w grupie przyjmującej placebo 140,5 mg/dl ($p = 0,01$).

W badaniu NAVIGATOR [1], którego wyniki opublikowano w kwietniu tego roku, analizowano wpływ walsartanu na wystąpienie cukrzycy u chorych z nietolerancją glukozy. W badaniu uczestniczyło 9306 osób, które otrzymywały walsartan lub placebo. Po 5-letniej obserwacji stwierdzono 14-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy w grupie przyjmującej walsartan ($p < 0,001$). W wykonanym na zakończenie obserwacji teście tolerancji glukozy obserwowano różnice między badanymi grupami w zakresie glikemii na czczo o 0,59 mg/dl (0,03 mmol/l), a glikemii w 2. godzinie testu o 3,15 mg/dl (0,09 mmol/l).

Z wyników metaanaliz oraz niedawno publikowanego badania NAVIGATOR wyłania się obraz statystycznie znamiennego korzystnego wpływu ACE/AT1 na wystąpienie cukrzycy. Kwestię, na ile znamienność statystyczna przekłada się na istotność kliniczną, należy pozostawić do samodzielnej oceny wartości liczbowych przytoczonych w niniejszym komentarzu. Należy także podkreślić, że dane te dotyczą osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i nie odnoszą się do chorych z jawną cukrzycą.

Piśmiennictwo

1. The NAVIGATOR Study Group: Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.