

Komentarz redakcyjny

dr hab. n. med. Dorota Zozulińska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Wydziału Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Pomimo postępu w zakresie poznania etiopatogenezy cukrzycy typu 2, medycyna nadal pozostaje bezradna wobec naturalnej historii choroby i jej przewlekłych powikłań. Na podstawie badań UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), które objęły obserwacją ponad 5 tys. osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, wysunięto wniosek, że nieważny jest rodzaj stosowanej terapii, ale jej skuteczność [1]. Kolejne publikacje wskazują, że niezależnie od zastosowanego doustnego leku przeciwhiperglykemicznego,

z upływem lat spada efektywność leczenia. Zjawisko to tłumaczone jest postępującą dysfunkcją komórek β wysp trzustki [2, 3]. Projekt badania ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) jest logiczną konsekwencją UKPDS. Jego celem było porównanie skuteczności monoterapii tiazolidynodionami (rosiglitazon), biguanidami (metformina) i pochodnymi sulfonilomocznika (gliburid). Badanie było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą. Wartość wyników wzmacnia duża liczba uczestników (ponad 4300) oraz dobra randomizacja z uwzględnieniem różnic płci.

Punkt końcowy został zdefiniowany jako czas, po którym monoterapia maksymalną i dobrze tolero-

waną dawką leku – tj. rosiglitazonu 2 × 4 mg, metforminy 2 × 1000 mg lub gliburidu 2 × 7,5 mg – nie pozwalała na osiągnięcie glikemii na czczo przez 6 tygodni <180 mg/dl (10 mmol/l). Wyniki ADOPT wskazują, że jeżeli u osoby w wieku 40–70 lat z nadwagą lub otyłością, a szczególnie u tych >50. roku życia z obwodem talii >110 cm, rozpoznamy cukrzycę typu 2, to największą szansę utrzymania glikemii na czczo <180 mg/dl mamy w wypadku monoterapii rosiglitazonem. Po 5 latach stosowania tego leku, tak definiowaną skuteczność leczenia osiągnęto w badaniu ADOPT o 32% więcej badanych w porównaniu z leczonymi metforminą i aż o 63% w porównaniu z leczonymi gliburidem.

W analizie drugorzędowych punktów końcowych, tj. wartości glikemii na czczo <140 mg/dl (7,8 mmol/l), glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}) oraz isulinowrażliwości i funkcji komórek β należy zwrócić uwagę na to, że skuteczność leczenia hipoglikemizującego w pierwszym roku leczenia była największa w grupie leczonej gliburidem. Jest to uzasadnione mechanizmem działania leku istotnie poprawiającego funkcję komórek β. Efekt ten jest jednak czasowy, gdyż po 4 latach niezależnie od sposobu leczenia wydolność sekrecyjna komórek β jest ograniczona. Nie napawa optymizmem również fakt, że żaden lek w monoterapii nie pozwolił osiągnąć normoglikemii na czczo. Wartości HbA_{1c} <6,5% (odzwierciedlające średnie glikemie dobowe <140 mg/dl) obserwowano jedynie w grupie leczonej pochodną sulfonilomocznika w pierwszym roku terapii. Po 4 latach wartości HbA_{1c} <7% utrzymywało zaledwie 40% leczonych rosiglitazonem, 36% leczonych metforminą i 26% stosujących gliburid. Interpretując wyniki badania ADOPT z punktu widzenia patomechanizmu cukrzycy typu 2 i znaczenia insulinooporności w naturalnej historii zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób otyłych, należy podkreślić, że poprawę wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę obserwowano już w pierwszych miesiącach leczenia rosiglitazonem lub metforminą. Terapia rosiglitazonem związana była jednak ze znacznym przyrostem masy ciała. Natomiast u osób leczonych metforminą notowano spadek masy ciała z istotną redukcją obwodu talii. Ponadto w grupie stosującej w monoterapii rosiglitazon istotnie częściej stwierdzano obrzęki i zachodziła konieczność stosowania leków moczopędnych. W badaniu ADOPT odnotowano stosunkowo mały odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zwraca uwagę fakt, że pomimo najczęściej stwierdzanych u osób leczonych pochodną sulfonilomocznika epizodów hipoglikemii, odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych właśnie w tej grupie był najniższy. Interesująca jest obserwacja, że grupa leczona rosiglitazonem miała najwyższe stężenie w surowicy frak-

cji LDL-cholesterolu, pomimo zastosowanego częściściej aniżeli w pozostałych grupach leczenia hipolipemizującego w trakcie obserwacji.

Badanie ADOPT z założenia miało wskazać lek pierwszego wyboru dla osób z nowo wykrytą cukrzycą typu 2. Jego wyniki potwierdzają jedynie czasową skuteczność monoterapii. W bilansie potencjalnego ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz korzyści terapeutycznych przy uwzględnieniu kosztów leczenia nadal nie potrafimy jednoznacznie określić optymalnych rozwiązań terapeutycznych.

Być może jest to następstwem czynników limitujących wartość wyników badania ADOPT. Po pierwsze, nie wykluczono z badania osób z dodatkimi autoprzeciwciałami (anty-GAD) sugerującymi rozpoznanie późno ujawniającej się cukrzycy typu 1. Należy podkreślić, że najwyższy odsetek takich osób znalazł się w grupie leczonej w monoterapii metforminą. Po drugie, w trakcie 4-letniej obserwacji aż ok. 40% uczestników z każdej z grup przerwało badanie. Po trzecie, w kryteriach skuteczności terapii nie uwzględniono glikemii poposiłkowej. Stanowi to duże niedopatrzenie, zwłaszcza że to głównie glikemia poposiłkowa odpowiedzialna jest za wynik HbA_{1c} przy jej wartościach ≤7%. Ponadto, kierowanie się glikemią na czczo przy modyfikacji dawki pochodnej sulfonilomocznika zwiększa ryzyko hipoglikemii. Wątpliwości budzi także wybór gliburidu spośród pochodnych sulfonilomocznika, zwłaszcza że inne mają udowodnioną przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hipoglikemizującego oraz pożądanego plejotropizmu.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że wyniki badania ADOPT są kolejnym dowodem na to, iż interwencja terapeutyczna na etapie cukrzycy typu 2 jest opóźnionym działaniem, skazanym u większości pacjentów na niepowodzenie i że większą uwagę powinniśmy zwracać na prewencję cukrzycy.

Piśmiennictwo

1. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Medicine* 1996; 124: 136-45.
2. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, et al. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006; 55: 1114-20.
3. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.