

ROSIGLITAZON A JEHO KLINICKÝ EFEKT: STUDIE ADOPT

MUDr. Zuzana Vlasáková, CSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, jehož výskyt v poslední době velmi rychle narůstá. Je charakterizované nejen hyperglykemií, ale i dalšími odchylkami, jako je hypertenze, změny v hladinách krevních tuků, parametrů oxidačního stresu, endoteliální dysfunkcí, poruchami v koagulačních činitelích atd. Řada studií dokládá souvislost diabetu a s ním spojených metabolických abnormalit s vyšší celkovou, ale hlavně kardiovaskulární mortalitou (1, 2). Společným patogenním faktorem pro diabetes a kardiovaskulární onemocnění se zdá být inzulinová rezistence (3), která je vedle poruchy sekrece inzulinu hlavní příčinou přechodu porušené glukózové tolerance do plně rozvinutého diabetu s hyperglykemií.

Interní Med. 2007; 3: 137–140

Současné spektrum antidiabetik poskytuje řadu léků ovlivňujících sekreci inzulinu na jedné straně a citlivost na inzulin na straně druhé. Tyto léky mohou také měnit některé z rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění, jak prokázala studie UKPDS u metforminu.

Thiazolidindiony (TZD) jsou poměrně novou skupinou antidiabetik, které redukuje inzulinovou rezistenci zvýšením citlivosti jater, svalů a tukové tkáně na inzulin. Několik menších studií dokládá, že TZD také zlepšují funkci B-buněk (4), a mohou tak být velmi prospěšné právě v počátku léčby diabetu 2. typu.

K TZD patří dva preparáty, které jsou již na našem trhu. Jsou jimi rosiglitazon a pioglitazon, agonisté nukleárních PPAR γ receptorů. Aktivací těchto receptorů dochází k zvýšení exprese mnoha tříd genů. Vedle zlepšení citlivosti na inzulin byl prokázán pokles krevního tlaku, exkrece albuminu (5, 6), pokles hladiny plazminogen aktivátor inhibitoru-1 (PAI-1), C-reaktivního proteinu (7), vzestup HDL (8). Dalším z účinků těchto léků je většinou mírná retence tekutiny, kterou doprovází nárůst hmotnosti. U pacientů s významnějším postižením srdce může však tento efekt způsobit zhoršení kardiální insuficience. Navzdory vzestupu hmotnosti se však metabolismus sacharidů lepší, což je s největší pravděpodobností způsobeno redistribucí tuku. Bylo prokázáno, že při léčbě TZD ubývá abdominálního a zvyšuje se množství periferního podkožního tuku, který je metabolicky méně aktivní (9). Hepatotoxicitata, kvůli níž byl stažen z distribuce troglitazon, nebyla u rosiglitazonu ani pioglitazonu prokázána.

Do studie DREAM (10) byli zařazováni jedinci s vysokým rizikem vzniku diabetu 2. typu. Po třech letech užívání rosiglitazonu v dávce 8 mg denně (spolu s dodržováním dietních doporučení) se snížilo riziko vzniku diabetu o 62 % paralelně s poklesem rizika úmrtí. To znamená, že tříletá léčba rosiglitazonem u osob s poruchou lačné glykemie a nebo porušenou

tolerancí glukózy statisticky významně zvýšila pravděpodobnost přechodu k normoglykemii a zabránila vzniku diabetu 2. typu u jedné ze sedmi osob.

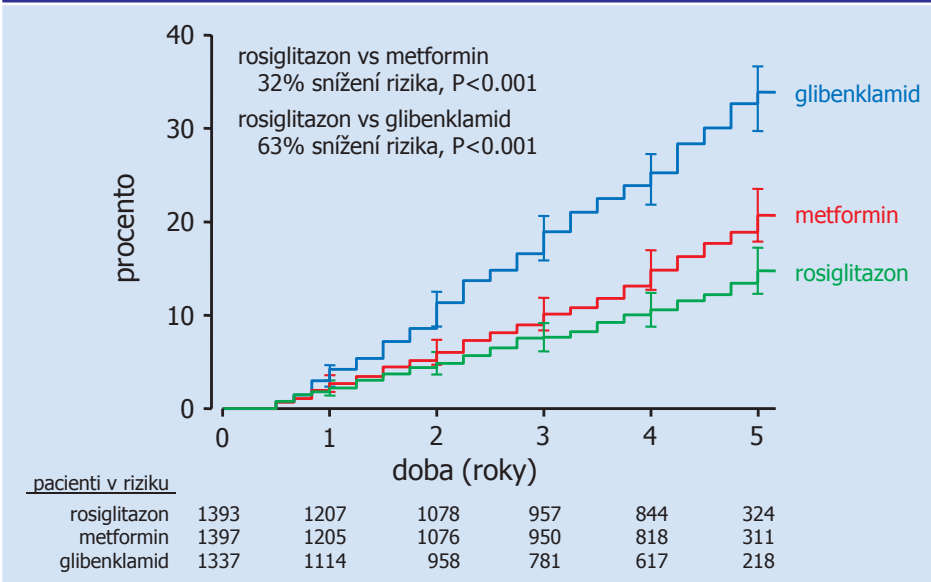
Medicínská veřejnost také čekala na závěry studie ADOPT, jejímž cílem bylo porovnat účinnost rosiglitazonu s ostatními antidiabetiky, konkrétně metforminem a glibenklamidem, na udržení dlouhodobé kompenzace diabetu 2. typu (11).

Studie ADOPT byla koncipovaná jako prospektivní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, do které bylo zahrnuto 4 360 pacientů, převážně obézních bělochů s nově vzniklým diabetem 2. typu, kteří nebyli dosud léčeni perorálními antidiabetiky. Do studie bylo zapojeno 488 center ve Spojených státech amerických, Kanadě a 15 států Evropy. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří léčebných skupin. Rosiglitazonovou skupinu tvořilo 1 456 pacientů, 1 454 bylo léčeno metforminem, 1 441 glibenklamidem. Medián sledování byl 4 roky (s maximem 6 roků). Primárním cílem studie bylo porovnat dobu do selhání monoterapie. Selhání léčby

bylo definováno jako zvýšení glykemie nalačno nad 10,0 mmol/l. Do sledování byli zařazeni pacienti od 30 do 75 let, s lačnou glykemií 7–10 mmol/l, dodržující pouze dietní a režimová opatření. Cílová dávka byla 4 mg rosiglitazonu 2x denně, 1 g metforminu 2x denně a 7,5 mg glibenklamidu 2x denně. Studii dokončilo 63 % pacientů v rosiglitazonové skupině, 62 % v metforminové a 56 % v glibenklamidové skupině. Primárním důvodem pro nedokončení studie byly vedlejší účinky léků a přání pacientů. Demografickými, antropometrickými ani metabolickými charakteristikami se dané skupiny nelišily. Sekundárními sledovanými parametry byly čas od randomizace do potvrzení hodnoty lačné glykemie nad 7,8 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA $_c$), citlivost k inzulinu a funkce B-buněk.

K selhání monoterapie došlo u 143 pacientů ve skupině rosiglitazonu (2,9/100 pacientoroků), 207 pacientů ve skupině metforminu (4,3/100 pacientoroků) a 311 ve skupině glibenklamidu (7,5/100 pa-

Obrázek 1. Kumulativní incidence selhání monoterapie (FPG >10 mmol/l)



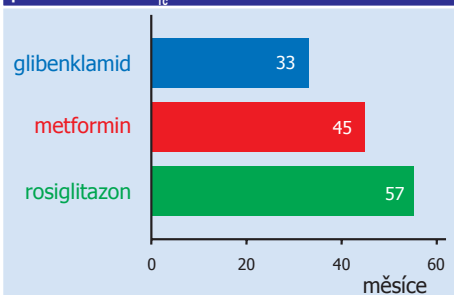
cientoroků). Kumulativní selhání monoterapie po 5 letech bylo u 15 % pacientů léčených rosiglitazonem, 21 % léčených metforminem a 34 % pacientů, kteří užívali glibenklamid (obrázek 1). Výsledek znamená, že terapie rosiglitazonem snížila riziko selhání léčby o 32 % proti metforminu a o 64 % v porovnání s glibenklamidem ($p < 0,001$ pro obě srovnání). Sekundární cíl sledování – progresi lačné glykemie do hodnot nad 7,8 mmol/l (obrázek 2) se také signifikantně lišil mezi jednotlivými skupinami: 79 z 511 pacientů v rosiglitazonové skupině ve srovnání se 127 z 520 pacientů v metforminové skupině (snížení rizika o 36 %, $p = 0,002$) a 160 z 480 pacientů v glibenklamidové skupině (snížení rizika o 62 %, $p < 0,001$). Hladina HbA_{1c} nižší než 7 % byla po 4 letech sledování u 40 % z 1456 pacientů v rosiglitazonové skupině ve srovnání s 36 % z 1454 pacientů v metforminové skupině ($p = 0,03$) a u 26 % z 1441 pacientů v glibenklamidové skupině ($p < 0,001$). Hladina HbA_{1c} nižší než 7 % byla udržena **57 měsíců** v rosiglitazonové skupině, 45 měsíců u metforminové a 33 měsíců u glibenklamidové skupiny (obrázek 3).

Metformin ve srovnání s glibenklamidem snížil riziko selhání monoterapie o 46 % ($p < 0,001$), po 4 letech snížil lačnou glykémii o 0,42 mmol/l ($p < 0,001$) a hladinu HbA_{1c} o 0,28 %.

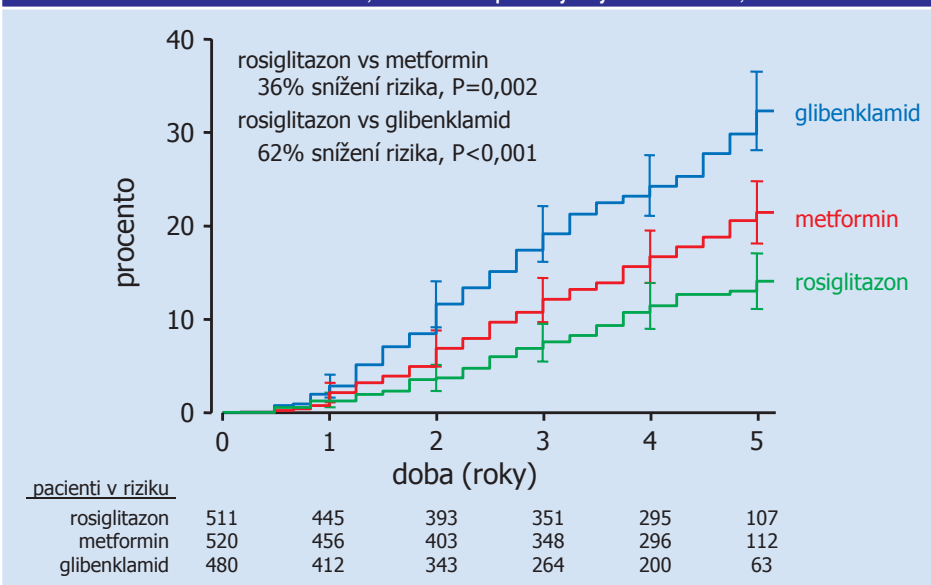
Během prvních 6-ti měsíců stoupla funkce B-buněk (hodnocená prostřednictvím HOMA indexů) více u glibenklamidové skupiny než u pacientů léčených rosiglitazonem či metforminem. Později však funkce B-buněk klesala ve všech třech skupinách, a to nejvíce u glibenklamidové skupiny (o 6,1 %), následovala metforminová skupina (3,1 %) a nejmenší pokles zaznamenala rosiglitazonová skupina (2 %).

Tělesná hmotnost narostla během sledování nejvíce v rosiglitazonové skupině (o 4,8 kg), v metforminové skupině poklesla o 2,9 kg, v glibenklamidové skupině se zvýšila během prvního roku o 1,6 kg a dále se neměnila. Obdobně se chovaly i hodnoty obvodu pasu a boků. Tím, že se zvýšil v rosiglitazonové skupině i obvod boků, nedošlo u těchto pacientů k vzestupu poměru pas/boky. Zlepšenou citlivost na inzulin při léčbě TZD, a to i navzdory vzestupu hmotnosti, lze vysvětlit redistribucí tuku a změnou produkce adipokinů.

Obrázek 3. Trvání kompenzace diabetu: doba do průměrného $HbA_{1c} > 7\%$



Obrázek 2. Kumulativní incidence FPG > 7,8 mmol/l mezi pacienty s výchozím FPG ≤ 7,8 mmol/l



U skupiny léčené rosiglitazonem byly častější edémy a užívání kličkových diuretik než u zbývajících dvou skupin. Pacienti léčení rosiglitazonem hlásili méně nežádoucích gastrointestinálních příhod než léčení metforminem. Hypoglykemie byly u skupiny léčené rosiglitazonem méně časté než u léčených sulfonyleureou. Hladina ALT klesla signifikantně oproti počáteční hodnotě u skupiny léčené rosiglitazonem, stabilní zůstala u skupiny na metforminu a stoupla u glibenklamidové skupiny. Léčba rosiglitazonem byla dále spojena se signifikantním poklesem hematokritu, vzestupem hladiny LDL-cholesterolu oproti ostatním dvěma skupinám.

Studie ADOPT prokázala, že terapie rosiglitazonem po průměrnou dobu 4 let zpomaluje progresi k selhání monoterapie účinněji než léčba metforminem nebo glibenklamidem. Srovnáním tří typů léků – TZD, metforminu a sulfonyleurey I. generace je patrné, že během studie se zhoršení kompenzace diabetu oddálilo a hladiny HbA_{1c} byly udrženy pod 7 %, nejdéle při léčbě rosiglitazonem (**57 měsíců**), kratší dobu při léčbě metforminem (45 měsíců) a nejkratší dobu u pacientů léčených glibenklamidem (33 měsíců).

Záměrem ADOPT nebylo hodnotit kardiovaskulární efekt rosiglitazonu, ale vzhledem k tomu, že v předchozích studiích byly TZD dávány do souvislosti s rizikem kardiálního selhání, posuzovaly se i tyto parametry. Počet úmrtí byl ve všech skupinách podobný. Skupiny se však lišily počtem nežádoucích příhod. Nejvíce kardiovaskulárních příhod (62 případů) bylo ve skupině léčené rosiglitazonem, 58 příhod v metforminové a 41 v glibenklamidové skupině. Epizody městnavého srdečního selhání (po přezkoumání kardiologem), které byly klasifikovány jako vážné nežádoucí příhody, se vyskytly u 9 pacientů z rosiglitazonové a u podobného počtu pacientů (8

pacientů, 1 smrt) v metforminové skupině. Léčba sulfonyleureou byla překvapivě spojena s významně nižším rizikem kardiovaskulárních příhod - pouze 4 případy (1 smrt) byly hlášeny z glibenklamidové skupiny. Tyto výsledky nejsou ve shodě se závěry UKPDS, kde metformin redukoval celkovou mortalitu a koronární příhody. Při srovnávání těchto dvou studií se však musí vzít v potaz i jiná délka sledování, věk a lepší glykemická kompenzace pacientů. Neočekávanou nežádoucí příhodou byla vyšší incidence periferních (ne osteoporotických) fraktur (humerus, ruka, noha) u žen léčených rosiglitazonem. Studie ADOPT byla věnována monoterapii u diabetiků 2. typu, neřešila problematiku kombinované léčby, na které stojí váha, zvláště po delším průběhu diabetu.

Pokles funkce B-buněk je vedle inzulinové rezistence hlavním důvodem pro zhoršování glukózové tolerance. V dřívější studii UKPDS metformin ani sulfonyleurea neměnily rychlost ztráty funkce B-buněk. Dle výsledků ADOPT rosiglitazon zpomaloval rychlost ztráty funkce B-buněk a zlepšoval citlivost na inzulin ve větším rozsahu než metformin či glibenklamid, čemuž by odpovídala dlouhodobější kompenzace diabetu ve skupině léčené rosiglitazonem. Studie ADOPT prokázala, že rosiglitazon dovede zpomalit progresi diabetu 2. typu. Přináší tak důkazy, které mohou vést k přehodnocení doporučení pro správný postup léčby. Při volbě perorálního antidiabetika a kombinací léčebného režimu bude stále platit, že se musí brát v úvahu jejich terapeutický efekt, relativní ekonomické náklady i potenciální rizika pro léčbu diabetika 2. typu.

MUDr. Zuzana Vlasáková, CSc.

Centrum diabetologie IKEM

Videňská 1958/9, Praha 4 – Krč

e-mail: zuzana.vlasakova@medicom.cz

Literatura

1. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diab Care* 1998; 21: 1167–1172.
2. Morrish NJ, Wang S-L, Fuller JH, Keen H and the WHO multinational study group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14–S21.
3. Reaven GM. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
4. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marquín A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berrowitz K, Hodish HN, Azen SP. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
5. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diab Care* 2003; 26: 172–178.
6. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 7–12.
7. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Feed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–684.
8. Ovalle F, Bell DS. Effect of thiazolidinediones on high-density lipoprotein subfractions. *Endocr Pract* 2002; 8: 102–104.
9. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diab Care* 2000; 23: 557.
10. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. The DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) trial investigators. *Lancet* 2006; 368 (9541): 1096–1105.
11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill C, Zinman B, and Viberti G for the ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.