

Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Przemysław Witek<sup>1</sup>, Teresa Koblik<sup>1</sup>, Paweł Kapuściński<sup>2</sup>,  
Jacek Cybulski<sup>2</sup>, grupa badaczy ROSE

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>GlaxoSmithKline Commercial, Sp. z o.o. w Warszawie

# Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu AVANDIA (rosiglitazon) w leczeniu cukrzycy typu 2 — program ROSE

Evaluation of the efficacy and safety of AVANDIA (rosiglitazone)  
in the treatment of type 2 diabetes mellitus — the ROSE trial

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Z punktu widzenia patogenetycznego obiecującą grupą leków w terapii cukrzycy typu 2 są tiazolidinediony — agoniści receptorów PPAR $\gamma$ . Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rosiglitazonu (AVANDIA) w cukrzycy typu 2. **MATERIAŁ I METODY.** Do badania włączono 120 chorych na cukrzycę typu 2, w wieku 40–65 lat, u których za pomocą wcześniej stosowanego leczenia nie uzyskano wyrównania metabolicznego. Początkowo zalecano rosiglitazon w dawce 4 mg raz na dobę i ewentualnie podczas kolejnych wizyt zwiększano dawkę do 8 mg na dobę. Oceniano hemoglobinę glikowaną (HbA<sub>1c</sub>) oraz insulinemię na czczo, wyjściowo i na zakończenie badania, po 6 miesiącach obserwacji. Badanych podzielono na dwie grupy, ze względu na medianę wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub>: grupa A (n = 45, HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,51%), grupa B (n = 44, HbA<sub>1c</sub> > 7,51%).

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*  
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków  
tel.: (0 12) 424 83 01, faks: (0 12) 421 97 86  
e-mail: mmsierad@cyf-kr.edu.pl  
Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 1, 1–7  
Copyright © 2006 VM Group  
Nadesłano: 19.12.2005 Przyjęto do druku: 12.01.2006

Badanie zostało przeprowadzone dzięki grantowi naukowemu firmy GlaxoSmithKline

**WYNIKI.** W grupie A średnia wartość HbA<sub>1c</sub> zmieniła się z 6,77% na 7,28%, a w grupie B z 9,34% na 9,07%. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między zmianami ( $\Delta$ ) wartościami HbA<sub>1c</sub> u pacjentów w grupach A i B (p = 0,0012). Obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości wyjściowych stwierdzono u 8 chorych w grupie A (17,8%) i u 24 chorych w grupie B (54,5%); p = 0,0003. W czasie wizyty końcowej stwierdzono, że w grupie B było więcej osób (n = 27, 61,4%), u których stężenie cholesterolu frakcji LDL było mniejsze od mediany dla tego parametru (LDL ≤ 125 mg/dl), niż w grupie A (n = 17, 37,8%); p = 0,0224.

**WNIOSKI.** Najlepszych efektów terapii rosiglitazonem należy się spodziewać w grupie otyłych chorych ze złe wyrównaną cukrzycą typu 2 i zaburzeniami lipidowymi. W badaniu nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, co potwierdza, że lek ten jest bezpieczny, przy uwzględnieniu znanych przeciwwskazań do jego stosowania.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, insulinooporność, tiazolidinediony

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** From the pathogenetic point of view thiazolidinediones (PPAR $\gamma$  agonists) appear to be the promising group of drugs used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The aim of the study was

to analyze the efficacy and safety of rosiglitazone in type 2 diabetes.

**MATERIALS AND METHODS.** We enrolled 120 patients with insufficient control of glycaemia into the study, range of age was 40–65 years. Initially we started treatment with 4 mg of rosiglitazone once daily. The dose was increased on following visits due to unsatisfactory glycaemia. We assessed HbA<sub>1c</sub> level and fasting insulinaemia at the study entry and at the end of the study, after 6 months. We divided patients into two groups due to median value of initial HbA<sub>1c</sub>: group A (n = 45, HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.51%), group B (n = 44, HbA<sub>1c</sub> > 7.51%).

**RESULTS.** In the group A the mean HbA<sub>1c</sub> value changed from 6.77% to 7.28%, and in the group B respectively from 9.34% to 9.07%. The difference between the changes of the HbA<sub>1c</sub> between group A and B was statistically significant (p = 0.0012). The decrease of the HbA<sub>1c</sub> during the study was observed in 8 patients from the group A (17.8%) and in 24 patients from the group B (54.5%), p = 0.0003. At the final visit we found in the group B significantly more patients (n = 27, 61.4%), with LDL cholesterol below the median value (≤ 125 mg/dl), than in the group A (n = 17, 37.8%); p = 0.0224.

**CONCLUSIONS.** The best results of treatment with rosiglitazone can be expected in the patients with poor glycaemic and lipid control. In the study we did not observe significant adverse events, what is consistent with the observation that treatment with rosiglitazone is safe if the known contraindications are respected.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, thiazolidinedions

## Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest bardzo istotnym problemem społecznym, ponieważ stanowi ona prawie 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Poprawa jakości życia oraz zmiana nawyków zdrowotnych, takich jak spożywanie wysokokalorycznej diety czy ograniczenie aktywności fizycznej, prowadzą do wielu zaburzeń metabolicznych, których konsekwencją jest cukrzyca. Szacuje się, że w 2000 roku na świecie chorych na cukrzycę było około 171 mln ludzi. Według ostatnich badań przewiduje się gwałtowny wzrost częstości tej choroby, co może spowodować, że w 2030 roku na świecie na cukrzycę chorować będzie około 366 mln osób [1]. Dotychczas choroba ta prawie wyłącznie rozwijała się u osób dorosłych. Jednak w związku ze zmianą stylu życia panującego

w krajach rozwiniętych obserwuje się pojawienie się zachorowań w wieku młodzieńczym, a nawet już w dzieciństwie. W Polsce w 2002 roku liczba chorych na cukrzycę wynosiła około 5,6% dorosłej populacji [2]. Należy jednak pamiętać, że prawie drugie tyle pacjentów z cukrzycą jest nieświadomych swojej choroby.

Cukrzyca typu 2 nie występuje nagle. W większości przypadków ciąg zaburzeń metabolicznych trwa długo, zanim dojdzie do ujawnienia choroby, której z reguły towarzyszy otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Wiele lat przed wystąpieniem cukrzycy, na skutek współczesnych zmian stylu życia, u osób z predyspozycjami genetycznymi rozwija się insulinooporność, której towarzyszy, wymuszony koniecznością zachowania homeostazy glukozy, hiperinsulinizm [3]. Insulinooporność i hiperinsulinizm, jeszcze na etapie metabolizmu glukozy niespełniającego kryteriów rozpoznania cukrzycy, w istotny sposób przyspieszają rozwój miażdżycy, w szczególności w tętnicach wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych. Napędzanie się błędnego koła insulinooporności i hiperinsulinizmu trwa do momentu wyczerpania rezerw wewnątrzwydzielniczych komórek  $\beta$  — wówczas stężenie glukozy wzrasta i rozwija się cukrzyca typu 2. W efekcie, gdy już dojdzie do rozwoju cukrzycy, ryzyko wystąpienia zawału serca u pacjenta, u którego dotychczas nie stwierdzono żadnych objawów choroby układu sercowo-naczyniowego, jest takie samo, jak u pacjenta po przebytych zawałach serca [4]. W przeciwieństwie do cukrzycy typu 1, cukrzyca typu 2 od początku nie wymaga bezwzględnego leczenia za pomocą insuliny, co byłoby nawet patogenetycznie nieuzasadnione, ponieważ nasilałoby endogenne hiperinsulinizm, a nie usuwało przyczyn występującego zaburzenia.

W historii badań nad leczeniem cukrzycy poszukiwano leku, który mógłby przełamać błędne koło insulinooporności. Taki lek powinien działać w wielu narządach i brać udział w wielu procesach metabolicznych. Nadzieją na spełnienie tego celu stało się wprowadzenie tiazolidinedionów — stymulatorów receptorów PPAR $\gamma$  (receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów). Jednym z tych preparatów jest rosiglitazon.

## Materiał i metody

Celem niniejszego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rosiglitazonu (Avandia) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Do badania włączono pacjentów w wieku 40–65 lat, z cukrzycą typu 2, którzy mimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych doust-

nych dawek metforminy [chorzy otyli ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) > 30 kg/m<sup>2</sup>] lub sulfonilomocznika (pacjenci z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania metforminy) nie spełniali kryteriów wyrównania glikemii (glikemia na czczo > 110 mg/dl, a 2 godziny po posiłku > 135 mg/dl).

Do kryteriów wyłączenia należały: nadwrażliwość na rosiglitazon lub inny składnik preparatu Avandia, dobra kontrola glikemii na dotychczasowym modelu leczenia, cukrzyca typu 1, znaczna hiperglikemia lub inne wskazania do wdrożenia insuliny, istotne powikłania narządowe: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, jakkolwiek niewydolność serca (klasa niewydolności NYHA I–IV), uszkodzenie funkcji wątroby (podwyższone stężenie aminotransferaz), cechy niewydolności nerek (stężenie kreatyniny > 1,2 mg/dl), inne narządowe powikłania cukrzycy, niekontrolowana hiperlipidemia (stężenie cholesterolu całkowitego > 300 mg/dl, triglicerydów > 250 mg/dl), ciąża, planowanie ciąży lub okres karmienia piersią, niedokrwistość, niezależnie od powodu, poważne schorzenia mogące wpływać na wyniki leczenia cukrzycy oraz brak gwarancji współpracy.

Każdy pacjent przed rozpoczęciem badania wyraził pisemną zgodę na udział w obserwacji. Protokół badania został zaakceptowany przez odpowiednią Komisję Bioetyczną i wpisany do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych.

W okresie 27.05.2004–06.10.2004 roku do badania włączono 120 pacjentów. Protokół badania przewidywał wykonanie 4 wizyt w 8-tygodniowych odstępach. W czasie wizyty pierwszej, po zakwalifikowaniu pacjenta do badania i weryfikacji kryteriów włączenia i wyłączenia, wdrażano rosiglitazon (preparat Avandia) w dawce 4 mg raz na dobę. Podczas każdej wizyty kontrolnej oceniano stan ogólny chorego, badanie podmiotowe i przedmiotowe, a w celu wykrycia działań niepożądanych wykonywano badania biochemiczne (morfologia krwi, stężenie elektrolitów, aminotransferaz, parametry czynności nerek). Analizowano również skuteczność zastosowanego leczenia, oceniając dzienniczki samokontroli pacjenta. W przypadku nieuzyskania zadowalającego wyrównania glikemii zwiększano dawkę do 8 mg na dobę. Jednak warunkiem była dobra tolerancja leczenia. Podstawowymi parametrami skuteczności terapii za pomocą rosiglitazonu były: odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) oraz insulinemia na czczo. Oznaczenia tych wskaźników w trakcie badania wykonano 2-krotnie: wyjściowo i na zakończenie, po 6 miesiącach. Ponadto, w czasie każdej wizyty oceniano parametry gospodarki lipidowej.

**Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu ROSE**

Liczba chorych	120
Odsetek kobiet	49%
Wiek	55 lat
BMI	33 kg/m <sup>2</sup>
Częstość rytmu serca	76/min
Skurczowe ciśnienie tętnicze	133 mm Hg
Glikemia na czczo	152 mg/dl
Insulinemia na czczo	22 j./l
HbA <sub>1c</sub>	8%
ALAT	33 j./l
Kreatynina	0,8 mg/dl
Cholesterol całkowity	207 mg/dl
Triglicerydy	170 mg/dl
Cholesterol frakcji LDL	125 mg/dl

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

Badanie ukończyło 103 pacjentów. Do końcowej analizy włączono tych chorych, którzy ukończyli badanie i dla których uzyskano komplet wykonanych analiz. Kryteria te spełniło 89 badanych.

Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Próbując określić profil chorego, który odnie się korzyść z leczenia za pomocą rosiglitazonu, dokonano podziału badanej grupy ze względu na ocenę wyrównania cukrzycy, przyjmując za kryterium podziału medianę wyjściowego stężenia HbA<sub>1c</sub>, która w badanej populacji wynosiła 7,51%. Chorzy z wyjściowymi wartościami HbA<sub>1c</sub> mniejszymi lub równymi 7,51% utworzyli grupę A (n = 45), natomiast chorzy z wyjściowymi wartościami HbA<sub>1c</sub> większymi niż 7,51% utworzyli grupę B (n = 44). Charakterystykę wyjściową wybranych parametrów grup A i B przedstawiono w tabeli 2.

## Wyniki

Zmianę wartości wybranych parametrów w badanych grupach przedstawia tabela 3.

W trakcie badania w grupie A średnia wartość HbA<sub>1c</sub> zmieniła się z 6,77% na 7,28%, a w grupie B z 9,34% na 9,07%. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między zmianami ( $\Delta$ ) wartości HbA<sub>1c</sub> u pacjentów w grupach A i B ( $p = 0,0012$ , ryc. 1). Zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości wyjściowych stwierdzono u 8 chorych w grupie A (17,8%) i u 24 chorych w grupie B (54,5%). Zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych grupach okazały się istotne statystycznie ( $p = 0,0003$ ).

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupach A i B

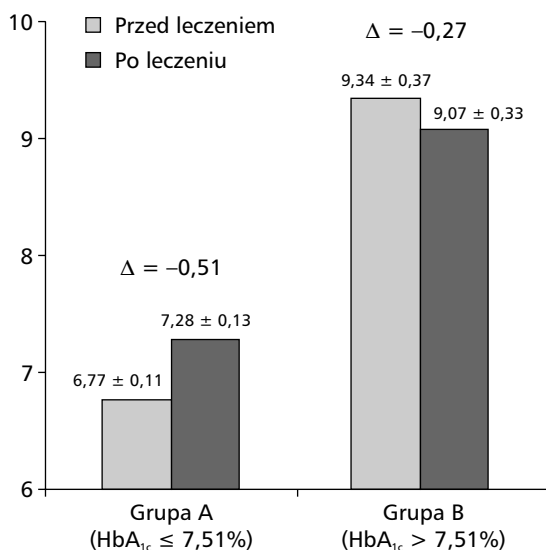
Parametr	Grupa A (HbA <sub>1c</sub> ≤ 7,51%)	Grupa B (HbA <sub>1c</sub> > 7,51%)	Jednostka	Wartość p
Wiek	53,82 ± 1,02	56,30 ± 0,89	lat	NS
BMI	31,52 ± 0,72	34,74 ± 1,17	kg/m <sup>2</sup>	<b>0,024</b>
Częstość rytmu serca	76,00 ± 1,06	77,33 ± 0,90	min <sup>-1</sup>	NS
Skurczowe ciśnienie tętnicze	131,20 ± 1,59	134,33 ± 1,83	mm Hg	NS
Glikemia na czczo	138,83 ± 3,59	166,55 ± 7,79	mg/dl	<b>0,009</b>
HbA <sub>1c</sub>	6,77 ± 0,11	9,34 ± 0,37	%	<b>&lt; 0,001</b>
Insulinemia na czczo	22,56 ± 2,53	21,98 ± 3,51	μU/ml	NS
ALAT	33,71 ± 2,66	33,18 ± 2,77	U/l	NS
Kreatynina	0,88 ± 0,03	0,89 ± 0,02	mg/dl	NS
Cholesterol całkowity	205,51 ± 5,91	208,78 ± 5,50	mg/dl	NS
Triglicerydy	168,58 ± 12,26	173,58 ± 10,92	mg/dl	NS
Cholesterol frakcji LDL	123,74 ± 5,06	128,82 ± 4,83	mg/dl	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana, ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

Tabela 3. Wartości wybranych parametrów w poszczególnych podgrupach badanych na początku i na końcu obserwacji

Parametr	Grupa A wizyta 1	Grupa A wizyta 4	Grupa B wizyta 1	Grupa B wizyta 4	Jednostka
BMI	31,52	31,69	34,47	34,76	kg/m <sup>2</sup>
Glikemia na czczo	138,83	127,89	166,59	148,46	mg/dl
Insulinemia na czczo	22,56	14,81	21,98	17,70	μU/ml
ALAT	33,71	29,39	33,18	29,25	U/l
Kreatynina	0,88	0,87	0,89	0,91	mg/dl
Triglicerydy	168,58	175,71	173,58	158,53	mg/dl
Cholesterol frakcji HDL	48,79	52,79	46,53	50,86	mg/dl
Cholesterol frakcji LDL	123,74	127,41	128,81	123,53	mg/dl

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa



Rycina 1. Zmiana wartości odsetka hemoglobiny glikowanej w trakcie badania w zależności od wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub>

Analizując wyjściową charakterystykę grup A i B, stwierdzono statystycznie istotną zależność wartości HbA<sub>1c</sub> od wskaźnika BMI ( $p = 0,0105$ ): wartości BMI powyżej mediany liczonej dla obu grup stwierdzono u 16 osób (35,6%) w grupie A, natomiast w grupie B — u 28 osób (63,6%).

Podczas wizyty końcowej analizowano również zmiany różnych parametrów biochemicznych i stwierdzono, że w grupie B znajdowało się więcej osób ( $n = 27, 61,4\%$ ), u których stężenie cholesterolu frakcji LDL było mniejsze od mediany dla tego parametru (stężenie cholesterolu frakcji LDL ≤ 125 mg/dl) niż w grupie A ( $n = 17, 37,8\%$ ); była to różnica istotna statystycznie ( $p = 0,0224$ ).

## Dyskusja

Od wprowadzenia na rynek farmaceutyczny rosiglitazonu minęło zaledwie 6 lat (w Polsce 4 lata),

a na jego temat powstało wiele badań klinicznych, w których odkryto nowe właściwości.

Mechanizm działania tiazolidinodionów (agonistów PPAR $\gamma$ ) polega na aktywacji transkrypcji genów, a przez to — syntezy białek uczestniczących w metabolizmie komórkowym glukozy i lipidów, co przyczynia się między innymi do zwiększenia wykorzystywania glukozy przez tkankę tłuszczową i mięśniową, zmniejszenia glukoneogenezy i uwalniania glukozy z wątroby [5], zwiększenia liczby czynnych adipocytów, wrażliwych na działanie insuliny, oraz zmniejszenia uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów. Glitazony zmniejszają także zwiększone poposiłkowe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych występujących w cukrzycy [6]. Końcowym efektem metabolicznym jest poprawa insulino-wrażliwości i oszczędzanie komórek  $\beta$ . Ten ostatni to nie tylko skutek zmniejszenia nasilonej produkcji insuliny, ale także protekcja przed apoptozą komórek wywołaną amyloidowym polipeptydem wysp trzustkowych [7]. W cukrzycy typu 2 poprawa działania endogennej insuliny objawia się normalizacją glikemii [8], co w świetle badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) przekłada się na mniejsze ryzyko powikłań cukrzycy [9]. Wykazano bezpośredni korzystny wpływ rosiglitazonu na wczesne etapy nefropatii cukrzycowej (hiperfiltracja, mikroalbuminuria) [10]. Rosiglitazon obniża również stężenie wskaźników czynników zapalnych oraz adipokiny, mogąc w ten sposób chronić przed rozwojem miażdżycy [8, 11]. Jego wazoprotekcyjne właściwości wynikają również ze zmniejszenia hiperinsulinizmu, a przez to obniżenia stężenia proinsuliny [12] i aterogennego inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) [13], a także hamowania proliferacji komórek śródbłonna i neoangiogenezy [14]. Zmniejszenie poposiłkowego wzrostu leukocytozy i cytokin u chorych na cukrzycę typu 2 wzmacnia prewencyjne działanie rosiglitazonu w makroangiopatii [15]. Wpływ rosiglitazonu na poprawę obwodowego zużycia glukozy przez mięsień sercowy, w warunkach choroby wieńcowej w cukrzycy typu 2, wykazał Lautamaki [16]. Lek ten wpływa również na poprawę wydolności wysiłkowej chorych na cukrzycę typu 2 [17]. U kobiet z zespołem policystycznych jajników i insulinoopornością bez cukrzycy leczenie za pomocą rosiglitazonu wywoływało owulację u ponad 50% pacjentek [18]. Jego korzystne działanie wykazano także w leczeniu tłuszczycy [19]. W modelu zwierzęcym obniżał on nadreaktywność oskrzeli [20], a ponadto zapobiegał endotoksemicznemu uszkodzeniu płuc [21]. Wpływa on również na komórki progenitorowe szpi-

ku, zmniejszając powikłania po chemioterapii nowotworów [22].

W analizie całej grupy uczestniczącej w badaniu ROSE nie wykazano istotnych statystycznie zmian hemoglobiny glikowanej ani glikemii na czczo. Brak jednoznacznego wpływu na obniżenie wartości HbA $_{1c}$  tłumaczono niejednorodnością grupy pacjentów, wobec czego badaną grupę podzielono na podstawie wyjściowej mediany HbA $_{1c}$  na dwie podgrupy — lepiej wyrównaną (A) i gorzej wyrównaną (B). Stwierdzono wówczas korzystny wpływ leczenia rosiglitazonem wyłącznie w grupie B. Poza wyższymi wartościami glikemii i hemoglobiny glikowanej grupa ta charakteryzowała się również wyjściowo nieznacznie wyższymi wartościami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz niższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL. W grupie B w trakcie badania również obserwowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz zwiększenie cholesterolu frakcji HDL, które nie osiągnęły istotności statystycznej.

Odpowiedź na leczenie tiazolidinodionami u poszczególnych pacjentów może być różna. Prawdopodobnie ważną funkcję odgrywa występowanie polimorfizmów w genach receptorów PPAR $\gamma$ , co czyni je mniej lub bardziej podatnymi na stymulację glitazonami [23]. Ze względu na duży koszt analiz genetycznych trudne wydaje się badanie każdego pacjenta, niemniej jednak być może uda się fenotypowo scharakteryzować grupę, która odniesie największą korzyść z leczenia agonistami receptorów PPAR $\gamma$ . W badaniu ROSE najkorzystniejszy wpływ leczenia rosiglitazonem wykazano wśród pacjentów, u których wyjściowo nie uzyskano dobrego wyrównania i byli bardziej otyli.

Efekt stosowania rosiglitazonu uzyskuje się dopiero po 5–6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dlatego okres 6 miesięcy może być jeszcze zbyt krótki do pełnego uzyskania i utrwalenia wyników leczenia, zwłaszcza że skuteczność dotyczyła grupy, w której wyrównanie metaboliczne było najgorsze.

Istnieją również ograniczenia w stosowaniu tiazolidinodionów.

Retencja płynów, jeden z efektów niepożądanых, objawia się zwiększeniem masy ciała i obrzękami oraz może prowadzić do ujawnienia lub zaostrzenia cech zastoinowej niewydolności serca [24]. Efekt ten obserwowano przede wszystkim w grupie pacjentów leczonych za pomocą insuliny. Należy jednak pamiętać, że pacjenci z tej grupy charakteryzowali się dłużej trwającą cukrzycą oraz bardziej nasilonymi powikłaniami i chorobami towarzyszącymi.

Tabela 4. Przyczyny wycofania pacjentów z badania ROSE

	Liczba badanych
Nie zgłoszenie się na kolejne wizyty	5
Brak spełnienia kryteriów włączenia/wyłączenia po wykonaniu analiz w czasie wizyty 1	4
Brak skuteczności leczenia, konieczność wdrożenia insulinoterapii	3
Nudności, wymioty	1
Zaparcia, wysypka skórna	1
Wzrost stężenia triglicerydów	1
Wzrost ciśnienia tętniczego, złe samopoczucie	1
Zaostrzenie dolegliwości związanych z niewydolnością żylną kończyn dolnych	1

W niniejszym badaniu nie stwierdzono objawów klinicznie istotnej retencji płynów ani zwiększenia masy ciała w trakcie 6-miesięcznej terapii za pomocą rosiglitazonu.

Istnieją również doniesienia na temat występowania niewielkiej niedokrwistości w trakcie terapii tym lekiem, jednak jest ona spowodowana wyłącznie rozcieńczeniem w warunkach hiperwolemii. Nie wykazano żadnego działania mielodepresyjnego ani hemolitycznego tego preparatu [25]. W trakcie obserwacji u pacjentów nie wykazano zmian parametrów układu czerwokrwinkowego.

U niektórych chorych w czasie trwania leczenia glitazonami stwierdzano cechy uszkodzenia wątroby, objawiające się wzrostem stężenia transaminaz. Zjawisko to było szczególnie mocno wyrażone w przypadku troglitazonu, leku, który został wycofany z leczenia właśnie ze względu na efekt hepatotoksyczny [26]. Rosiglitazon nie wywoływał jednak wzrostu wartości transaminaz zarówno u chorych z wyjściowo prawidłowym, jak i z podwyższonym stężeniem [27]. W niniejszym badaniu po 6 miesiącach obserwowano nawet niewielkie obniżenie stężenia transaminazy alaminowej. Jednak w porównaniu z wartością wyjściową różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

W trakcie badania nie obserwowano występowania poważnych działań niepożądanych. Spośród wstępnie zakwalifikowanych 120 pacjentów, badania nie ukończyło 17 osób. Przyczyny przerwania badania zestawiono w tabeli 4.

W żadnym z wymienionych przypadków nie wykazano bezpośredniego związku przyczyny przerwania badania ze stosowanym leczeniem.

### Wnioski

U chorych, u których wyjściowo cukrzyca była gorzej wyrównana ( $HbA_{1c} > 7,5\%$ ; grupa B), pod wpływem leczenia rosiglitazonem stwierdzono korzystną modyfikację wartości  $HbA_{1c}$ . Wykazano rów-

nież, że w grupie tej było wyjściowo więcej osób z wyższym wskaźnikiem BMI, a także więcej osób, u których stwierdzono lepsze stężenia cholesterolu frakcji LDL po zakończeniu terapii (poniżej wartości stanowiącej medianę dla tego parametru).

Podsumowując, najlepszych efektów terapii należy się spodziewać w grupie osób ze złym wyrównaniem metabolicznym, otyłych chorych na cukrzycę typu 2 i z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Zatem grupa osób o najsilniej wyrażonych cechach zespołu metabolicznego powinna stanowić pierwszoplanowe wskazanie do stosowania rosiglitazonu.

W niniejszym badaniu nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych leczenia rosiglitazonem, co potwierdza obserwacje, że lek ten jest bezpieczny, przy uwzględnieniu znanych przeciwwskazań do jego stosowania.

### Uczestnicy badania:

Rajmund Adamiec, Marek Balcerzak, Barbara Barton, Tomasz Biniszkiwicz, Janinia Ciurka-Niżyńska, Katarzyna Cypryk, Mariusz Dąbrowski, Dagmara Górewicz-Lis, Józef Iskra, Maria Janczarska, Ewa Jarosz--Skokowska, Ida Kinalska, Jolanta Kitowska-Koterla, Bożena Kozanecka-Muzyk, Andrzej Krawczyk, Izabela Kucharczyk-Baumann, Grażyna Majher-Witczak, Piotr Mąder, Jolanta Mętrak, Andrzej Nowakowski, Zofia Olejniczakowska, Barbara Ostojka, Maria Plinta, Piotr Romańczuk, Aleksandra Różańska, Hanna Siekierska--Byks, Katarzyna Siewko, Beata Szperkowska, Leszek Tondel, Renata Tuchendler, Wanda Urbańska, Małgorzata Wilczyńska, Przemysław Witek, Bożena Zapęcka-Dubno, Wiesław Zarzycki, Ewa Zielińska.

### PIŚMIENICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. IV): IV1–IV26.

3. Bloomgarden Z.T.: Developments in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006; 29: 161–167.
4. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
5. Gastaldelli A., Miyazaki Y., Pettiti M. i wsp.: The effect of Rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Dec 13; [dostępny w Internecie przed wydrukowaniem].
6. van Wijk J.P., de Koning E.J., Castro Cabezas M., Rabelink T.J.: Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 844–849
7. Lin C.Y., Gurlo T., Haataja L., Hsueh W.A., Butler P.C.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6678–6686.
8. Pflutzner A., Schondorf T., Seidel D. i wsp.: Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 2006; 55: 20–25.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
10. Pistrosch F., Herbrig K., Kindel B., Passauer J., Fischer S., Gross P.: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54: 2206–2211.
11. Samaha F.F., Szapary P.O., Iqbal N. i wsp.: Effects of Rosiglitazone on Lipids, Adipokines, and Inflammatory Markers in Nondiabetic Patients With Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (3): 624–630.
12. Smith S.A., Porter L.E., Biswas N., Freed M.I.: Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 6048–6053.
13. Harte A.L., McTernan P.G., McTernan C.L., Smith S.A., Barnett A.H., Kumar S.: Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5: 302–310.
14. Sheu W.H., Ou H.C., Chou F.P., Lin T.M., Yang C.H.: Rosiglitazone inhibits endothelial proliferation and angiogenesis. *Life Sci.* 2006; 78 (13): 1520–1528.
15. van Wijk J.P., Cabezas M.C., Coll B., Joven J., Rabelink T.J., Koning E.J.: Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2005 Aug 29; [dostępny w Internecie przed wydrukowaniem].
16. Lautamaki R., Airaksinen K.E., Seppanen M. i wsp.: Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes* 2005; 54: 2787–2794.
17. Regensteiner J.G., Bauer T.A., Reusch J.E.: Rosiglitazone improves exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2877–2883.
18. Cataldo N.A., Abbasi F., McLaughlin T.L. i wsp.: Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 109–120.
19. Pershadsingh H.A., Benson S.C., Ellis C.N.: Improvement in psoriasis with rosiglitazone in a diabetic and a nondiabetic patient. *Skinmed* 2005; 4: 386–390.
20. Ward J.E., Fernandes D.J., Taylor C.C., Bonacci J.V., Quan L., Stewart A.G.: The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces airways hyperresponsiveness in a murine model of allergen-induced inflammation. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 39–46.
21. Liu D., Zeng B.X., Zhang S.H. i wsp.: Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2309–2316.
22. Djazayeri K., Szilvassy Z., Peitl B. i wsp.: Accelerated recovery of 5-fluorouracil-damaged bone marrow after rosiglitazone treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 522: 122–129.
23. Kang E.S., Park S.Y., Kim H.J. i wsp.: Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 202–208.
24. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O. i wsp. American Heart Association; American Diabetes Association: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941–2948.
25. Dogterom P., Jonkman J.H.G., Vallance S.E.: Rosiglitazone: no effect on erythropoiesis or premature cell destruction. *Diabetes* 1999; 48 (supl 1): A98.
26. Scheen A.J.: Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab.* 2001; 27: 305–313.
27. Chalasani N., Teal E., Hall S.D.: Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1317–1321.