

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI SEMINAR FOR PHYSICIANS

Klinički centar Novi Sad
Institut za interne bolesti
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma

Seminar za lekare u praksi
Seminar for physicians
UDK 616.379-008.64:616.31-085

NOVINE U ORALNOJ TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI

NOVELTIES IN ORAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS

Tatjana IVKOVIĆ-LAZAR

Sažetak - Novine na polju insulinske i druge terapije šećerne bolesti potisnule su iz žiže interesovanja savremena dostignuća na planu oralne terapije ove bolesti. Pre svega se treba podsetiti uloge dijetskih biljnih vlakana kao i oralnih hipoglikemika iz grupe sulfanilurejskih i bigvanidskih preparata. U poslednje vreme postoje noviji preparati iz obe pomenute grupe kod kojih je pored osnovnog, hipoglikemijskog dejstva postignuto smanjenje pratećih, neželjenih dejstava. Posebno vredi istaći ulogu metformina u terapiji gojaznih dijabetesnih bolesnika sa pratećom insulinskom rezistencijom i hiperinsulinizmom. Međutim, postoje i neki sasvim novi oralni hipoglikemici čije će mesto u terapiji ovog oboljenja pokazati rezultati brojnih studija koje su u toku. Za sada se može reći da su od njih u uspešnoj kliničkoj upotrebi medikamenti iz grupe tiazolidina.

Ključne reči: Dijabetes melitus + terapija lekovima; Terapija lekovima + trendovi + neželjena dejstva
Ne MeSH: Akarboza

Kada se danas govori o novinama u terapiji šećerne bolesti, po pravilu se misli na novine vezane za insulinsku terapiju (nove vrste insulina i putevi njegove aplikacije), odnosno na primenu različitih drugih, redih postupaka (transplantacija pankreasa ili beta-čelija Langerhansovih ostrvaca, imunoterapija i dr). Međutim, poslednjih godina svedoci smo uvođenja u terapiju šećerne bolesti i nekih novih oralnih hipoglikemika, čemu su prethodila dugotrajna ispitivanja brojnih supstancija s hipoglikemijskim efektom. Ova grupa medikamenata nije bez značaja jer se jedan ne tako mali broj bolesnika može uspešno lečiti dijetskom ishranom i oralnim hipoglikemicima.

Novine u oralnoj terapiji šećerne bolesti prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Novine u oralnoj terapiji šećerne bolesti

Table 1. *Novelties in oral therapy of diabetes mellitus*

1. Inhibitori resorpcije ugljenih hidrata
 - dijetska biljna vlakna
 - inhibitori crevnih alfa-glikozidaza: akarboza
2. Novi oralni hipoglikemici
 - derivati bigvanida: metformin (Tefor tbl., Aglikem tbl.)
 - derivati sulfanilureje: glimepirid (Amaryl tbl.) meglitinid, repaglinid, derivati 3-fenilpropionske kiseline
 - derivati tiazolidina: ciglitazon, troglitazon, darglitazon, pioglitazon
3. Vanadijum
4. Alfa-alkilišuća karbonska kiselina
5. Glukagonu sličan peptid (GLP-I)
6. Derivati benzojeve kiseline

Inhibitori resorpcije ugljenih hidrata

Inhibitori resorpcije ugljenih hidrata, prema nekim autorima, i ne pripadaju grupi oralnih hipoglikemika u pravom smislu te reči, već pre dijetskim proizvodima. Ovo se nesumnjivo može reći za dijetska biljna vlakna, dok se inhibitori crevnih alfa-glikozidaza, zapravo nalaze između ove dve grupe ili se pre mogu svrstati u grupu oralnih hipoglikemika [1,2,3,4,5].

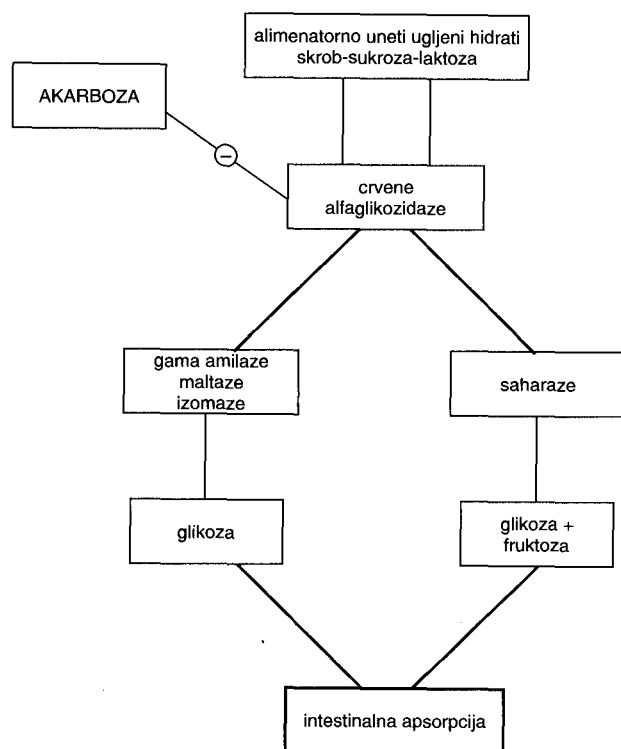
Dijetska biljna vlakna

Dijetska biljna vlakna su sastavni delovi ćelijskog zida biljaka koja u digestivnom traktu ne podležu resorpciji. Dele se na biljna vlakna nerastvorljiva u vodi (celuloza, hemiceluloza, lignin) i biljna vlakna rastvorljiva u vodi (pektin, gvar i neke hemiceluloze) [1,2]. Zbog razgranate strukture poseduju veliki afinitet za vodu formirajući tako voluminoznu masu koja dobro popunjava želudac i crevni lumen stvarajući dugotrajni osećaj sitosti. Zadržavajući molekule ugljenih hidrata u crevnom lumenu snižavaju postprandijalne glikemije i time istovremeno manje stimulišu endogenu insulinsku sekreciju. Pored toga, smanjuju lipogenezu u jetri a imaju i blaži hipolipidemijski efekat. Mehanizam kojim snižavaju lipide u krvi nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da u crevnom lumenu omogućavaju vezivanje soli žučnih kiselina za katjone dovodeći do njihove povećane eliminacije putem stolice. Prekida se enterohepatično kruženje ovih kiselina, prazne se holesterolski depoi u jetri i njegov serumski nivo opada [1,2,3]. Paralelno se povećava broj specifičnih receptora za LDL čestice na ćelijskoj membrani hepatocita.

Dijetskim biljnim vlaknima obiluje lisnato povrće, voće, posebno ljuske voća, leguminoze i integralne žitarice. Danas postoje i gotovi, industrijski pripremljeni proizvodi dijetskih biljnih vlakana koji se mogu preporučiti ukoliko se u ishrani prirodnim putem ne unose dovoljne količine ovih balastnih materija. Dnevne potrebe u biljnim vlaknima iznose 30 g, a poznato je da su dijetska biljna vlakna u ishrani stanovnika visoko razvijenih zemalja zastupljena u količini od 6-10, maksimum 15 g na dan.

Inhibitori crevnih alfa-glikozidaza

Među inhibitorima crevnih alfa-glikozidaza najpoznatija je akarboza [4]. U pitanju je oligosaharid bakterijskog porekla koji na kompetitivan i reverzibilan način inhibira crevne alfa-glikozidaze (shema 1).



Shema 1. Mehanizam delovanja akarboze
Scheme 1. Acarbose - mechanism of action

Rezultat ove inhibicije je usporena i/ili redukovana intestinalna resorpcija glikoze s krajnjim rezultatom u vidu snižavanja pre svega, postprandijalnih glikemija, zatim glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}), postprandijalnih insulinemija i vrednosti serumskih triglicerida i VLDL čestica. Akarboza se, stoga posebno preporučuje gojaznim dijabetesnim bolesnicima s hiperinsulinizmom. Preparat se može davati sam ili s oralnim hipoglikemicima iz grupe sulfonilurejskih preparata, odnosno s insulinom. Uobičajeno se dozira tri puta na dan, uz glavne obroke, a najčešće primenjivana doza je 200-300 mg na dan. Primena

akarboze praćena je dosta često neželjenim, uglavnom gastrointestinalnim tegobama.

Novi oralni hipoglikemici

Derivati bigvanida

Iako je grupa bigvanidskih preparata odavno poznata, u mnogim zemljama je njihova upotreba bila zabranjena u toku više godina zbog mogućnosti da dovedu do pojave laktatne acidoze. Metformin, bigvanidski preparat novije generacije, mnogo bolje se podnosi i praktično nikada ne dovodi do laktatne acidoze ako se respektuju kontraindikacije za njegovu primenu. Registrovan je i kod nas pod nazivom Tefor tbl. à 500 mg i Aglikem tbl. à 500 mg. Pod dejstvom metformina dolazi do smanjenja apetita, sprečavanja resorpcija glikoze u tankom crevu, inhibicije glikoneogeneze u jetri, uz njeno povećano prihvatanje od strane perifernih tkiva, pre svega mišićnog. Pri tome ne dovodi do dodatne stimulacije insulinske sekrecije, što je od izvanrednog značaja za gojazne dijabetesne bolesnike s insulinskom rezistencijom i posledičnim hiperinsulinizmom [6,7]. Budući da i metformin inhibira glikoneogenezu u jetri teorijski se može očekivati pojava laktatne acidoze, posebno ukoliko se ne poštuju kontraindikacije za njegovu primenu (bubrežna insuficijencija, teže, hronične bolesti jetre, srčana i respiratorna insuficijencija, starija životna dob). Pravilno indikovano, uz povremene kontrole funkcionog stanja jetre, bubrega i srca, lek se može sasvim bezbedno primenjivati. Najozbiljniju kontraindikaciju predstavlja bubrežna insuficijencija zbog čega je neophodno pre njegovog uvođenja u terapiju izvesti pregled ureje i/ili kreatinina, a ako postoji mogućnost još bolje klirensa endogenog kreatinina. U stresnim situacijama, kao što su interkurentne infekcije, operativne intervencije, radiološki pregledi s primenom kontrasta, lek treba tranzitorno isključiti iz terapije.

Derivati sulfonilureje

Drugi oralni hipoglikemik čija se registracija u našoj zemlji uskoro očekuje jeste preparat iz grupe sulfanilureje, glimepirid (Amaryl "Hoechst" tbl. à 1-6 mg). Kao i drugi preparati iz ove grupe i ovaj deluje na nekoliko nivoa: pre svega na nivou samog pankreasa gde podstiče sekreciju insulina, dok se ekstra-pankreasno dejstvo ispoljava preko povećanja broja i afiniteta insulinskih receptora, odnosno na postreceptorskom nivou [8]. Za razliku od starijih preparata iz ove grupe glimepirid ima tu prednost što ne ometa vazodilatatornu reakciju u toku ishemije miokarda, te postaje pogodan za primenu i u dijabetesnih bolesnika s ishemijskim oboljenjem srca.

Druge supstance, poput meglitidina, repaglinida, derivata 3-fenilpropionske kisline, nalazi se kod dijabetesnih bolesnika s prisutnim manifestnim oblikom bolesti za sada u fazi kliničkog ispitivanja. Repaglinid, u poređenju s glibenklamidom, ne utiče

posebno na nivo glikemije našte ali zato ima snažan efekat na postprandijalne glikemije. Pozitivna osobina mu je da ne dovodi do hipoglikemijskih incidenata, verovatno zbog kraćeg poluživota. Indikacije za njihovu primenu su bolesnici u kojih je još delimično očuvana endogena insulinska sekrecija kao i bolesnici s patološkom tolerancijom na glikozu. Pretpostavlja se da bi se mogli kombinovati s preparatima tiazolidina [9].

Derivati tiazolidina

Još je 1980. godine sintetisana nova grupa oralnih hipoglikemika nazvanih derivatima tiazolidina koji zapravo vrše modulaciju insulinske rezistencije [9,10,11,12,13,14,15]. Prvi preparat iz ove grupe je ciglitazon, dok se najviše saopštenja odnosi na troglitazon. Danas se u ovu grupu ubrajaju darglitazon i pioglitazon [10]. Uprkos brojnim eksperimentima, a u poslednje vreme i kliničkim studijama, mehanizam delovanja ovih preparata nije u potpunosti razjašnjen. Izgleda da potenciraju efekat insulina u ciljnim tkivima, kao što su jetra, mišićno i masno tkivo. U slučaju apsolutnog deficita insulina preparat je bez efekta. Mehanizam delovanja na molekularnom nivou izgleda da se odvija preko glikoznih transportera GLUT-1 i GLUT-4 u skeletnim mišićima i u masnom tkivu [9,13,15]. Poboljšavaju insulinsku senzitivnost u jetri, skeletnim mišićima i adipocitima, posredstvom, najverovatnije, dva mehanizma. Prvo, povećavaju aktivnost membranskih i citoplazmatskih enzima preko kojih se realizuje delovanje insulina i, drugo, vezuju se za specifične receptore u ćelijskom jedru čime se vrši inhibicija glikoneogeneze i glikogenolize. Prednost preparata iz ove grupe je u tome što povećavaju osetljivost na insulin, ali istovremeno snižavaju i nivo serumskih triglicerida i arterijski krvni pritisak. Tokom njihove primene nisu zabeleženi hipoglikemijski incidenti. Teorijski se mogu kombinovati s insulinom ili drugim oralnim hipoglikemicima. Za sada postoje rezultati s primenom troglitazona. U SAD je sprovedeno jednogodišnje praćenje terapijskog efekta troglitazona i zabeležen je statistički značajan pad HbA_{1c} sa vrednosti od 8,7 na 7,2. Ipak, i dalje postoje mišljenja da su pre njihovog uvođenja u rutinsku primenu potrebna dodatna ispitivanja na većim grupama bolesnika kao i upoređivanje rezultata sa rezultatima primene drugih oralnih hipoglikemika.

Vanadijum

Još je pre jednog veka bilo poznato da vanadijum ima dejstvo slično insulinu. S jedne strane, stimuliše prihvatanje glikoze i njenu oksidaciju, kao i sintezu glikogena u masnom i mišićnom tkivu, a, s druge strane, inhibira hepatičnu glikoneogenezu. Do sada je izveden manji broj kliničkih studija koje su pokazale poboljšanje osetljivosti na insulin u bolesnika s insulinnezavisnim oblikom šećerne bolesti ili tipom 2 dijabetesa [16]. Indikacije za njegovu primenu bili bi

bolesnici s insulinskom rezistencijom. Mogao bi se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s insulinom. Međutim, njegova rutinska primena u dijabetologiji se ne čini realnom u dogledno vreme.

Alfa alkilišuća karbonska kiselina

U pitanju je preparat iz grupe "insulinskih senzi-tera" delotvoran pri oralnoj upotrebi ali uz preduslov da postoji makar i delimično očuvana endogena insulinska sekrecija. Mehanizam kojim ostvaruje svoj hipoglikemizirajući efekat zasniiva se na povećanom prihvatanju i oksidaciji glikoze u adipocitima uz inhibiciju hepatične glikoneogeneze. Tokom njegove primene nisu zabeleženi hipoglikemijski incidenti. Vredno je napomenuti da istovremeno snižava nivo serumskih triglicerida i neesterifikovanih masnih kiselina.

Glukagonu sličan peptid (GLP-1)

Glukagonu sličan peptid-1 je gastrointestinalni hormon koji na fiziološki način stimuliše sekreciju insulina posle obroka bogatog ugljenim hidratima. U metabolički nereguliranih dijabetesnih bolesnika koji su lečeni preparatima sulfanilureje infuzija GLP-1 dovodi do potpune normalizacije nivoa glikoze u krvi. Ovo se objašnjava time da se pored stimulacije sekrecije insulina istovremeno inhibira i lučenje glukagona, s krajnjim rezultatom u vidu inhibicije hepatične glikoneogeneze. Zapaženo je da dovodi do inhibicije pražnjenja želuca, te da snižava nivo neesterifikovanih masnih kiselina [9,17,18]. Dat *per os* ostaje bez efekta a njegovu primenu prate i neki nepoželjni nus efekti u vidu mučnine, povraćanja i usporenog pražnjenja želuca. Pretpostavlja se da bi se bolji terapijski rezultati s manje nus efekata mogli postići primenom dugodelujućeg GLP-1 analoga ili efikasnim GLP-1 receptorskim agonistima.

Derivati benzojeve kiseline

Derivati ove kiseline bi eventualno mogli u dogledno vreme zameniti do sada primenjivane derivate sulfonilureje. Njihov najznačajniji nedostatak je relativno veliki rizik od hipoglikemijskih incidenata [19]. Još nisu u kliničkoj upotrebi.

Zaključak

Iako se danas daleko najveća pažnja poklanja novinama u insulinskoj terapiji, ne bi trebalo zaboraviti ulogu koju imaju dijetska biljna vlakna u ishrani svake osobe, a posebno one koja boluje od šećerne bolesti. Nadalje, i u našoj sredini raspoložemo nekim oralnim hipoglikemicima iz grupe bigvanida novije generacije, a uskoro se očekuje i registracija novijeg preparata iz grupe sulfonilureje. S uvođenjem metformina u terapiju šećerne bolesti dobijamo moćno sredstvo namenjeno prvenstveno lečenju gojaznih dijabetesnih bolesnika, posebno s pratećom insulinskom rezistencijom, dok nam upotreba glimepirida daje mogućnost da primenujemo oralni hipoglikemik

i u bolesnika sa već postojećim kardiovaskularnim komplikacijama tipa angine pectoris. Naravno, neophodno je striktno se pridržavati indikacija i posebno kontraindikacija za primenu pojedinih preparata iz grupe oralnih hipoglikemika. U skoroj budućnosti mogu se očekivati i neki sasvim novi oralni hipo-

glikemici. Njihovo pravo mesto u terapiji šećerne bolesti pokazaće se nakon više godina i na osnovu rezultata dugoročnih studija, posebno onih u kojima će se komparirati efekat ovih preparata s do sada primenjivanim oralnim hipoglikemicima.

Literatura

1. Csomós G, Kusche J, Meryn S. Fibers. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest: Springer Verlag, 1993.
2. Manojlović D. Dijetska vlakna - korist i zabluda. Bilten JOL, 1994;3:12-4.
3. Monnier L. Intérêt des fibres alimentaires en thérapeutique gastroentérologique et nutritionnelle. Ann Med Interne, 1985;130(8):677-81.
4. Schmitt EW. Acarbose: Ein neues Prinzip in der Therapie des Diabetes mellitus. Leverkusen: Bayer AG, 1987:76-96.
5. Willms B, Schumann B, Schröter R. Stellenwert der Acarbose im Rahmen der mit aktuellen Diättempfehlungen für Diabetiker, Akt Endokr Stoff, 1991;12:1-10.
6. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC, Metformin, N Engl J Med, 1996;334:574-9.
7. Knick B, Dierich M. Antidiabetische Biguanidtherapie Metformin. Therapiewoche 1988;38;34:2384-239.
8. Panten U, Schwanstecher M, Schwanstecher C. Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. Exp Clin Endocrinol 1996;104:1-9.
9. Galwitz B, Schmidt WE. Insulinanaloga und neue Antidiabetica. Internist 1997;38:617-24.
10. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, et al. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. J Clin Invest 1995;96:453-60.
11. Ciaraldi PT, Huber-Knudsen Hickman M, Olefsky JM. Regulation of glucose transport in cultured muscle cells by novel hypoglycemic agents. Metabolism 1995;44:976-82.
12. Freund P, Wolff HP, Knihmle HF. BM 13.0913: a new oral antidiabetic agent that improves insulin sensitivity in animal models of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Metabolism 1995;225:1151-6.
13. Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L adipocytes. Proc Acad Natl Sci 1996;93:5793-6.
14. Kuehnle HF. New therapeutic agents for the treatment of NIDDM. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:93-101.
15. Saltiel AR, Horikoshi H. Thiazolidinediones are novel insulin-sensitizing agents. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1995;2:341-7.
16. Cohen M, Halberstam M, Shlimovitch P, Chang CJ, Shamon H, Rossetti L. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1995;44:570-6.
17. Gallwitz B, Witt M, Pactzold C, Morys-Wortmann C, Zimmermann B, Eckart K, et al. Structure-activity characterization of glucagon-like peptide-1. Eur J Biochem 1994;225:1151-6.
18. Orskov B. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. Diabetologia 1992;35:701-11.
19. Garrino MG, Schmeer W, Nenquin M, Maissner HP, Henquin JC. Mechanism of the stimulation of insulin release in vitro by HB 699, a benzoic Acid derivative similar to the non-sulphonylurea moiety of glibenclamide. Diabetologia 1985;28:697-703.

Summary

Introduction

Recent interest in regard to therapy of diabetes mellitus has focused on novelties in the field of insulin and other kinds of therapies disregarding the contemporary achievements in oral therapy.

Dietary plant fiber

Dietary habits and food preferences in developed countries reveal lack of dietary plant fiber associated with the epidemiologic expansion of widespread noninfectious diseases (metabolic, cardiovascular and some malignant neoplasms).

Inhibitors of intestinal alpha-glycosidases

These are substances which competitively and reversibly inhibit the intestinal alpha-glycosidases. The best known among them is acarbose, already in clinical usage for some time. Its wide application has been limited due to fairly distressing side effects.

Key words: Diabetes Mellitus + drug therapy; Drug Therapy + trends + adverse effects

Non MeSH: Acarbose

Rad je primljen 3. XII 1999.

Prihvaćen za štampu 6. XII 1999.

BIBLID.0025-8105:(2000):LIII:7-8:423-426.

New oral hypoglycemic agents

Although metformin is not a new agent, it deserves attention because it is a novelty in our country. It is extremely useful in therapy of obese diabetics with insulin resistance and hyperinsulinemia. Furthermore, glimepiride - a new sulphonyluretic agent is also at disposal, being better than the previous due to not inhibiting vasodilatatory reaction and so it can be used in treatment of some heart diseases. A completely new group of oral hypoglycemics is represented by thiazolidine agents which represent the so-called insulin sensitizers. Apart from that, they have a favourable effect on some lipid fractions and arterial blood pressure.

Some other hypoglycemic agents

Among numerous substances with hypoglycemic effect it seems that in the future sulphonyluretic agents might be replaced by benzoic acid preparations.