UZROCI SEKUNDARNOG NEUSPJEHA ORALNE TERAPIJE U BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

CAUSES OF THE ORAL THERAPY SECONDARY FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Aleksandra Grbić, Ljiljana Lakić,
Mirjana Bojić, Branislav Gašić*

Sažetak. *Dijabetes melitus tip 2 se karakteriše promjenljivom kombinacijom insulinske rezistencije i insulinskog sekretornog deficita. Sekundarni neuspjeh (SN) oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bila uspješna. Pacijenti sa SN oralne terapije predstavljaju značajan terapijski problem, a naročito gojazni. Prospektivna studija je obuhvatila 100 ispitanika, koji su podijeljeni u grupu sa dijabetes melitusom tip 2 i ispoljenim SN i grupu sa dijabetes melitusom tip 2 bez SN. Pored parametara glikoregulacije, kojima je potvrđen SN oralne terapije, svim pacijentima su rađeni parametri za procjenu insulinske sekrecije i insulinske rezistencije. Ispitivanjem je utvrđeno da u grupi pacijenata sa utvrđenim SN oralne terapije postoji značajno redukovana β -ćelijska funkcija, kao i značajna insulinska rezistencija. I jedan i drugi poremećaj predstavljaju značajne faktore u nastanku SN oralne terapije.*

Ključne riječi: *Dijabetes melitus tip 2, Sekundarni neuspjeh oralne terapije*

Uvod

Dijabetes melitus (DM) predstavlja heterogenu grupu metaboličkih poremećaja, čija je najznačajnija karakteristika hiperglikemija, kao posljedica defekta insulinske sekrecije i/ili insulinskog djelovanja [1]. Hronična hiperglikemija u DM povezana je sa trajnim oštećenjem, disfunkcijom i insuficijencijom različitih organa i tkiva, prvenstveno očiju, bubrega, nerava, srca i velikih krvnih sudova [1,2].

Terapija DM obuhvata niz nemedikamentnih i medikamentnih postupaka koji će djelovati ne samo na poremećenu glikoregulaciju, već i na druge faktore rizika za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija [2-4]. Zbog toga, savremena terapija dijabetesa melitusa tipa 2 (DM2) istovremeno koriguje ne samo glikemiju, već i nivo lipoproteina i arterijski krvni pritisak [5].

Oralni preparati u liječenju DM2 mogu u određenoj fazi bolesti ispoljiti prestanak regulisanja glikemije i/ili uklanjanja hiperglikemijskih simptoma. Neuspjeh oralne terapije može da se dogodi na samom početku bolesti i to je, takozvani, *primarni* neuspjeh terapije, najčešće uzrokovan nekorektnom dijagnozom DM2. *Sekundarni* neuspjeh (SN) oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju, koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna, odnosno nastaje nakon duže uspješne primjene oralnog sredstva, a javlja se u 5-10% pacijenata [6].

Razvoj SN oralne terapije u DM2 je nedovoljno objašnjen [7]. Različiti su pretpostavljeni mehanizmi njegovog nastanka: pogoršanje insulinske rezistencije, iscrpljivanje funkcije β -ćelija, smanjena osjetljivost receptora sulfonilureje usljed dugotrajne stimulacije i poremećena konverzija proinsulina u insulin sa povećanjem

koncentracije proinsulina. Analogno varijabilnom učešću defekta insulinske sekrecije i insulinske rezistencije u patogenezi DM2, u literaturi ima podataka i o tome da SN oralne terapije u DM2 predstavlja heterogen klinički fenomen sa različitim dominantnim faktorom nastanka u gojaznih i negojaznih.

Multiple linearne regresione analize pokazale su da izražen insulinski deficit (12,6%), povećana hepatička produkcija glukoze (26,1%) i poremećaj glukoznog perifernog metabolizma (17,3%) mogu da objasne uzrok nastanka SN oralne terapije u samo 56% ispitanih bolesnika [8].

Izbor liječenja u SN oralne terapije zavisi od dominantnog patogenetskog mehanizma. Međusobni odnos uticaja poremećenog lučenja insulina i pogoršanja rezistencije na insulin u trenutku nastanka SN još nije razjašnjen, a nije definisan ni adekvatan pokazatelj optimalne kombinovane terapije u ovim uslovima.

Cil rada je bio da se ustanovi prosječna dužina trajanja DM 2 nakon koje se javio SN oralne terapije, te da se ustanovi stepen poremećaja insulinske sekrecije i insulinske rezistencije, kao mogućih uzroka u nastanku SN oralne terapije u pacijenata sa DM2.

Ispitanici i metode

Prospektivna randomiziovana studija je provedena u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, kao i u Endokrinološkoj ambulanti Klinike u periodu od 1. januara 2008. do 15. maja 2009. godine. U ovom periodu je ispitivano 107 pacijenata sa DM2, koji su bili na oralnim antihiperglikemicima. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: nivo glikemije našte jednak ili veći od 7,2 mmol/L, nivo glikemije postprandijalno jednak ili veći od 10 mmol/L u dva ponovljena mjerenja u razmaku od 7 dana i vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) veća od 7,5% prema preporukama Nacionalnog vodiča kliničke prakse [9], a nakon primjene najveće doze oralnih preparata. U studiju nisu uključeni bolesnici stariji od 65 godina, osobe sa oslabljenom funkcijom jetre i bubrega, drugim endokrinološkim bolestima, osim DM, izrazito lošom glikoregulacijom (HbA1c veći od 12%) i infektivnim oboljenjem, te bolesnici koji su primali kortikosteroide mjesec dana prije početka ispitivanja. Ispitanici su svrstani u dvije grupe. Prvu

grupu su činili pacijenti sa ispoljenim SN oralne terapije (60 pacijenata), dok su drugu grupu (kontrolna grupa) činili pacijenti sa DM2 (47 pacijenata), ali bez ispoljenog SN oralne terapije.

Pacijenti su davali podatke o dužini trajanja osnovne bolesti, dužini na oralnoj terapiji do momenta ispoljavanja SN. Sve praćene varijable su podijeljene u tri grupe. Prvu grupu su činili: anamnestički podaci (godine starosti, trajanje DM, trajanje oralne terapije); drugu grupu su činili: laboratorijski nalazi (glikemija našte i postprandijalno, dnevni profil glikemija, glikozilirani hemoglobin, C-peptid i insulin); treću grupu su činile: metode za procjenu insulinske sekrecije (HOMA- β homeostatski model za procjenu insulinske sekrecije i HOMA-IR homeostatski model za procjenu insulinske rezistencije). Oba homeostatska modela su određivana matematički iz parova insulina i glikemije.

Rezultati

Prosječna starost pacijenata sa SN iznosila je $57,71 \pm 12,44$ godina, dok je kod pacijenata bez SN bila $50,20 \pm 11,13$ godina. Prosječna razlika u godinama između dvije grupe pacijenata iznosi 7,51 i statistički je visoko značajna ($t=2,331$, $df=98$; $p<0,01$).

Trajanje osnovne bolesti

Trajanje DM kod pacijenata koji su ispoljili SN iznosio je u prosjeku $9,45 \pm 3,82$ godina, dok je trajanje osnovne bolesti grupe bez SN iznosilo u prosjeku $4,11 \pm 1,86$ godina. Između ove dvije grupe postoji statistički visoko značajna razlika po trajanju bolesti ($t=2,783$; $df=98$; $p<0,01$) i prosječna razlika u godinama iznosi 7,51 godina.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Prosječna vrijednost ITM u grupi pacijenata sa SN iznosila je $28,16 \pm 7,53$ kg/m², dok je prosječna vrijednost istog parametra u grupi bez SN iznosila $27,2 \pm 10,17$ kg/m².

Glikemija

Pacijentima je određivana glikemija našte, postprandijalna glikemija i rađen je dnevni profil iz čega je izračunata prosječna dnevna glikemija. Postoji statistički visoko značajna razlika između glikemije našte, postprandijalne glikemije i prosječne dnevne glikemije između grupe pacijenata sa SN i grupe bez SN oralne terapije.

HbA1c

Pored glikemije određivan je i praćen i HbA1c. Prosječna vrijednost u grupi pacijenata sa SN iznosila je $9,84 \pm 3,74\%$, dok je u grupi bez SN iznosila $6,40 \pm 2,11\%$. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ove dvije ispitivane grupe ($t=2,023$; $df=98$; $p<0,05$).

Insulin

Svim pacijentima je mjeren insulin našte kao i insulin dva časa nakon obroka. Postoji statistički značajna razlika između insulina našte između ispitivanih grupa, dok je razlika visoko statistički značajna između ispitivanih grupa prema insulinu dva časa nakon obroka (slika 1).

Slika 1. Srednje vrijednosti insulina (µU/mL) našte i dva časa nakon obroka

C-peptid

Pored insulina, pacijentima je praćen i C-peptid našte i dva časa nakon obroka. Postoji visoko statistički značajna razlika između C-peptida 2 časa nakon obroka ispitivanih grupa. Značajnost razlike između grupa po C-peptidu našte je blizu konvencionalnog nivoa razlika (ukoliko se nivo greške alfa pomjeri sa 5% na 7%) (slika 2).

HOMA-IR i HOMA-β

Prosječna vrijednost HOMA-IR u grupi pacijenata sa SN iznosila je $6,06 \pm 1,77$, dok je prosječna vrijednost istog parametra u grupi pacijenata bez SN iznosila $2,90 \pm 0,71$. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između dvije ispitivane grupe ($t=2,874$; $df=98$; $p<0,01$).

Prosječna vrijednost HOMA-β u grupi pacijenata sa SN iznosila je $26,07 \pm 12,44\%$, dok je u grupi pacijenata bez SN iznosila $66,7 \pm 17,41\%$.

Slika 2. Srednje vrijednosti C-peptida (ng/mL) našte i 2 časa nakon obroka

Rasprava

Dobra kontrola glikemije je osnova uspješnog liječenja DM. Velike kliničke studije (*The Diabetes Control and Complication Trial Research Group*, DCCT [2], *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS [10]) su pokazale da striktna kontrola glikemije značajno smanjuje rizik prvenstveno mikrovaskularnih komplikacija, odnosno dijabetičke retinopatije, nefropatije i neuropatije.

Posebno značajan zbog terapijskih dilema u DM2 je trenutak pojave SN oralne terapije, odnosno momenat kada postaje nemoguće postići zadovoljavajuću glikoregulaciju maksimalnim dozama oralnih preparata koji su u prethodnom periodu bili efikasni. SN oralne terapije je česta klinička pojava nakon dužeg trajanja DM2 usljed pogoršanja insulinske rezistencije i/ili sekrecije insulina. Značajno mjesto u pojavi SN pripada i direktnom djelovanju hronične hiperglikemije („glukozna toksičnost“) na pogoršanje insulino-sekretorne funkcije. Takođe, „lipotoksičnost“ uslovljava smanjeno lučenje insulina, te se djelovanjem na nivo lipida, djelom otklanja ovaj problem.

Međusoban odnos uticaja poremećene insulinske sekrecije i pogoršanja insulinske rezistencije u nastanku SN oralne terapije još nije razjašćen. Detaljnije ispitivanje ovog odnosa, naročito sa stanovišta uloge insulinske rezistencije od posebnog je značaja za izbor optimalnog terapijskog pristupa u SN.

Prosječna starost pacijenata se statistički visoko značajno razlikuje između poređenih grupa, odnosno pacijenti sa SN su bili 7,5 godina stariji od onih bez SN. Iz tog razloga, smatra se da stariji

pacijenti koji duže boluju od DM imaju veću predispoziciju da ispolje SN oralne terapije. To potvrđuje i činjenica da je razlika između grupa po trajanju DM velika. Odnosno, učestalost SN oralne terapije korelira sa dužinom osnovne bolesti. Međutim, nije sasvim jasno da li SN oralne terapije predstavlja neizbježan fenomen u prirodnom toku DM2.

Analizirajući razliku prosječnih vrijednosti ITM, može da se zaključi da je ona mala i da obje grupe pacijenta u prosjeku imaju povišen ITM. Ipak, očigledno je da u grupi pacijenata sa SN ima daleko više pacijenata sa prekomjernim ITM u odnosu na kontrolnu grupu što ponovo potvrđuje značaj povezanosti glikoregulacije, gojaznosti, nivoa insulinemije, odnosno insulinske rezistencije.

Parametri glikoregulacije (jutarnja glikemija, postprandijalna glikemija, prosjek cjelodnevne glikemije i HbA1c) su rađeni kod svih ispitivanih pacijenata. S obzirom da su ovi parametara ključni pokazatelji uspješnosti terapije, logično je da se očekuje značajna razlika između ispitivanih grupa.

Kao i glikemija i insulin je u obje grupe mjerena našte i 2 časa nakon obroka. Postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa SN oralne terapije i kontrolne grupe i kada je u pitanju insulin našte i kada je u pitanju insulin 2 časa nakon obroka. U grupi pacijenta sa SN oralne terapije prosječna vrijednost insulina je u granicama referentnih vrijednosti, ali je viša nego kod pacijenata bez SN. Ipak, skok insulina 2 časa nakon obroka daleko je veći u grupi pacijenata sa SN oralne terapije. Naime, prosječan skok insulina je za više od 100%, što bi moglo ukazivati i na pogoršanje insulinske rezistencije, kao jednom od faktora u pogoršanju glikoregulacije. Isto tako, nađena hiperinsulinemija u ispitivanih pacijenata sa SN može i sama biti jedan od uzroka nastanka SN, nezavisno od pogoršanja insulinske rezistencije. Prosječna vrijednost insulina našte u grupi bez SN je u granicama referentnih vrijednosti, a odgovor je u fiziološkim granicama. Sve ovo ukazuje da kod pacijenata sa SN oralne terapije postoji hiperinsulinemija, kao kompenzatorni odgovor β -ćelija u stanjima povećane insulinske rezistencije, odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti na nivou jetre, mišićnog i masnog tkiva, a sve zbog održavanja normoglikemije.

Paralelno sa insulinom rađen je i C-peptid, kao pokazatelj insulinosekretorne funkcije β -ćelija pankreasa. Postoji razlika između pacijenata sa SN

oralne terapije i pacijenata bez SN. Prosječne vrijednosti u obje grupe pacijenata su u granicama referentnih vrijednosti, ali se vidi da je C-peptid našte u prosjeku niži kod pacijenata sa SN oralne terapije. Međutim, stimulisani C-peptid, kao najznačajniji parametar insulinosekretorne funkcije β -ćelija imao je značajno niže vrijednosti u grupi pacijenata sa SN. Dakle, bazalne, a posebno stimulisane vrijednosti C-peptida u grupi pacijenata sa SN, jasno ukazuju na postojanje značajnog insulinosekretornog deficita [11]. Od ogromnog bi značaja bilo imati podatke o nivoima parametara insulinosekretorne funkcije u ovih pacijenata u prethodnim periodima bolesti u cilju sagledavanja izmjene koja se događa u momentu ispoljavanja SN oralne terapije. Zbog ovog nedostatka, onemogućeno je da se precizno odredi stepen pogoršanja insulinosekretorne funkcije i/ili insulinske rezistencije u momentu kliničke manifestacije SN oralne terapije.

HOMA-IR, homeostatski model za procjenu insulinske rezistencije, statistički je analiziran i rezultati ukazuju da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. Mnoge studije su pokazale da ovaj indeks predstavlja dobar parametar za grubu procjenu insulinske senzitivnosti i dobro korelira sa klamp metodom [12,13]. U kontrolnoj grupi ovaj parametar je blago povišen i ukazuje na neznatan stepen insulinske rezistencije koja se, vjerovatno, još uvijek, može prevazilaziti odgovarajućim terapijskim pristupom, tako da nivo glikemija, ipak, bude zadovoljavajući u ovoj grupi. Za razliku od kontrolne grupe, u grupi pacijenta sa SN postoji značajan stepen insulinske rezistencije. Ovaj nalaz potvrđuje poznatu činjenicu da je insulinska rezistencija patofiziološki osnov nastanka kliničkih poremećaja koji čine metabolički sindrom, a i jedan od razloga nastanka SN oralne terapije.

HOMA- β , homeostatski model za procjenu insulinske sekrecije, određivan je iz parova insulina i glikemije. Statističkom analizom je utvrđeno da kao i kod HOMA-IR postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. U ovom slučaju možemo da zaključimo da je prosječna vrijednost HOMA- β kod pacijenata sa SN oralne terapije ispod granice referentnih vrijednosti što upućuje na oštećenu insulinsku sekreciju u grupi pacijenata sa SN oralne terapije. Neki autori su pokazali da je HOMA- β dobar prediktor SN i insulinske zavisnosti u DM2 [14].

Zaključci

Sekundarni neuspjeh oralne terapije javlja se nakon više godina trajanja bolesti, a u ovdje prikazanom ispitivanju u prosjeku nakon 10 godina trajanja bolesti.

Bolesnici kod kojih se ispoljio SN oralne terapije su u prosjeku bili za 7,5 godina stariji od bolesnika sa DM kod kojih se klinički nije manifestovao SN oralne terapije.

Hiperinsulinemija u pacijenata sa prekomjernom uhranjenosti i gojaznošću može i sama biti jedan od uzroka nastanka SN nezavisno od insulinske rezistencije.

Nivo C-peptida, kao parametra insulino-sekretorne funkcije β -ćelija, je statistički značajno niži bazalno, a naročito nakon stimulacije obrokom u grupi pacijenata sa SN oralne terapije, što ukazuje na postojanje značajnog insulino-sekretornog deficita kao uzroka nastanka SN oralne terapije.

Značajno je redukovana rezidualna ćelijska funkcija u grupi pacijenata sa SN oralne terapije, što ukazuje i na ovaj uzrok u nastanku SN oralne terapije i predstavlja dobar prediktor insulinske zavisnosti u DM2.

Utvrđena je značajna insulinska rezistencija u grupi pacijenata sa SN oralne terapije u poređenju sa pacijentima bez. Ovaj nalaz potvrđuje dobro poznatu činjenicu da insulinska rezistencija predstavlja jedan od razloga za nastanak SN oralne terapije.

S obzirom da SN oralne terapije predstavlja jedan od najtežih trenutaka u liječenju pacijenata s DM2, korisno je u pravom trenutku prepoznati uzrok nezadovoljavajuće glikoregulacije, odnosno neophodno je odrediti uzrok nastanka SN oralne terapije da bi izbor daljeg tretmana bio adekvatan.

Literatura

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 1: S42-7.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006; 29 Suppl 1: S4-42.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 1: S4-S41.
- Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 945-52.
- Chen YN, Chen SY, Zeng LJ, Ran JM, Xie B, Wu MY, Wu YZ. Secondary sulphonylurea failure: what pathogenesis is responsible? *Br J Biomed Sci*. 2003; 60: 9-13.
- Harrower AD. Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2000; 22: 313-20.
- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Diabetes mellitus. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
- Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32 Suppl 3: 35-45.
- Weyer C, Tataranni PA, Pratley RE. Insulin action and insulinemia are closely related to the fasting complement C3, but not acylation stimulating protein concentration. *Diabetes Care*. 2000; 23: 779-85.
- Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J*. 2001; 48: 81-6.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 362-5.

Summary. *Diabetes mellitus type 2 is characterized by a variable combination of insulin resistance and insulin secretory deficit. Secondary failure (SF) of the oral therapy is defined as absence of favorable response to the oral therapy which was effective in the previous period. Patients with SF of the oral therapy represent a significant therapeutic problem, particularly the obese ones. Prospective study involved 100 examinees, divided in two groups (patients with diabetes mellitus type 2 and expressed SF, and the patients with diabetes mellitus type 2 without SF). Along with the parameters of glycaemic regulation, by which the SF of the oral therapy was confirmed, all the patients had the parameters for assessment of insulin secretory deficit and insulin resistance done. The examination has confirmed that, in the group of patients with established oral therapy SF, there was a significantly reduced β -cell function as well as the insulin resistance. Both of the failures represent important factors in development of the oral therapy SF.*

Key words: *Diabetes mellitus type 2, Oral therapy secondary failure*

Aleksandra Grbić, Ljiljana Lakić, Mirjana Bojić,

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Banja Luka

*Branislav Gašić,

Klinika za nefrologiju, Klinički centar Banja Luka