

NOI STRATEGII ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2

Nicolae Bacinschi¹, Victor Ghicavî¹, Natalia Baltag², Aurelia Bacinschi³

¹Catedra farmacologie și farmacologie clinică

²IMSP SCM „Sfânta Treime”

³IMSP Centrul Republican De Diagnosticare Medicală

Summary

The new strategies in diabetes mellitus treatment

The rational selection of oral antidiabetics in diabetes mellitus treatment, type II is determined by the influence upon pathogenic way, prevention of insulinoreistance and insulin secretion insufficiency. With this purpose can be utilized sulphonylureic (glibenclamide, glypiyide, glymepiride etc.), biguanides (metphormine), meglytinedes (repaglynide, nateglynide), thyayolidindiones (pioglytazon, roziglytazon), tetrazaharides (acarboze), GLP-1 agonists (exenatid, liraglutid), DPP/IV antagonists and blockers (sitagliptide, vildaglyptide, saxagliptine), antagonists of GB1 cannabinoid reseptors (rimonobant), amilines analogues (pramlipitid), ihaled insulin (exiubera).

Rezumat

Selectarea rațională a antidiabeticelor orale în tratamentul diabetului zaharat tip 2 este determinată de influența asupra verigelor patogenetice, combaterea insulinorezistenței și insuficienței secreției insulinei. Cu acest svop se pot utiliza: sulfonilureicele (glibenclamida, glipizida, glimepirida etc.), biguanidele (metformina), meglitinidele (repaglinida, nateglinida), tiazolidindionele (pioglitazon, roziglitazon), tetrazaharidele (acarboza), agoniștii GLP-1 (exenatid, liraglutid), antagoniștii sau blocantele DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina), antagoniștii GB₁-receptorilor canabinoizi (rimonobant), analogii amilinei (pramlipitid), insulina inhalatoare (exiubera).

Concepția actuală a patogenezei diabetului zaharat (DZ) tip 2 se bazează pe dezvoltarea concomitentă a două procese: micșorarea sensibilității țesuturilor periferice la insulină (insulinorezistența) și secreția insuficientă a insulinei de către pancreas. Pentru combaterea hiperglicemiei cronice va fi necesar de a influența asupra ambelor procese patogenetice. Astfel, pentru combaterea insulinorezistenței se utilizează biguanidele (metformina) și tiazolidindionele (pioglitazon, roziglitazon), iar pentru a crește secreția insulinei – sulfonilureicele (glibenclamida, glipizida etc.) sau meglitinidele (repaglinida, nateglinida). Odată cu acumularea unor date noi referitoare la patogeneza DZ tip 2 s-au modificat și scopurile farmacoterapeutice. Astfel, dacă inițial se considera ca scop principal preîntâmpinarea simptomelor cauzate de hiperglicemie, actualmente eforturile sunt îndreptate spre profilaxia dezvoltării complicațiilor fatale sau cel puțin a progresării maladiei. Din aceste considerente majoritatea asociațiilor naționale și internaționale de diabet au determinat parametrii ce permit un control adecvat al evoluției DZ tip 2. În acest context hemoglobina glicozilată (HbA1c) se consideră un indice integral al stării metabolismului glucidic pe o perioadă durabilă de timp. Se consideră optimal ca HbA1c să fie sub 7%, iar în unele situații chiar și sub 6%. În dependență de nivelul HbA1c se determină și scopurile terapiei. Actualmente în mai multe studii clinice și epidemiologice s-au obținut date că după HbA1c se poate determina riscul complicațiilor vasculare și letalității din cauza maladiilor cardiovasculare. Ultimele date demonstrează, că hiperglicemia postprandială este și ea un factor independent ce corelează cu dezvoltarea patologiei cardiovasculare și care indică la necesitatea controlului glicemiei, și în primul rând cauzat de administrarea hranei. Aceste fapte au o importanță majoră, îndeosebi prin faptul, că doar la circa 25% din bolnavi cu DZ tip 2 se poate atinge un nivel al HbA1c sub 7%. Analiza mecanismelor patogenetice de reglare a glicemiei la bolnavii cu DZ tip 2 a demonstrat, că de rând cu pancreasul un rol important îi revine tubului digestiv. Drept confirmare servesc datele ce ne relevă, că la administrarea internă a glucozei se obține o secreție mai mare a insulinei decât la injectarea ei intravenoasă, deși nivelul glicemiei era identic. Acest efect a fost numit „efectul

incretinic”, ce ne denotă că tractul gastro-intestinal participă la reglarea hormonală a homeostazei glucozei. Aceste substanțe endogene au fost numite incretine. Ele asigură circa 70% din secreția postprandială a insulinei la persoanele sănătoase, dar care este redusă la bolnavii cu DZ tip 2 și cu dereglarea testului de toleranță la glucoză. Doi din cei mai importanți hormoni-incretini se consideră: peptida insulinotropă glucozo-dependentă (GIP) și peptida asemănătoare glucagonului (GLP-1). GIP este secretată de celulele K, care au cea mai mare densitate în duoden, dar sunt determinate și în mucoasa întregului intestin subțire. Secreția acestei peptide este majorată de 10-20 ori ca răspuns la administrarea hranei și este stimulată de glucidele și lipidele absorbite (1,2,4,5). La persoanele sănătoase GLP-1 este unul din cei mai puternici stimulatori ai secreției insulinei. Peptida este produsă de celulele L, situate preponderent în segmentele distale ale tractului gastro-intestinal. GLP-1 are o perioadă scurtă de semiviață (60-90 sec.) deoarece este rapid inactivată de dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV). Secreția GLP-1 este controlată de influențele nervoase și endocrine, inclusiv de hrana ajunsă în sectoarele proximale ale tubului digestiv (I fază – 15-30 min.), cât și de acțiunea directă a nutrienților asupra celulelor L (II fază – 30-60 min.).

De rând cu „efectul incretinelor” s-a constatat că pancreasul secretă amilină, un hormon ce reglează secreția glucagonului, evacuarea stomacului și senzația de sațietate. De asemenea, s-a stabilit cu certitudine rolul receptorilor canabinoizi (CB1) în controlul nivelului glucozei, trigliceridelor și lipoproteinelor ce densitate mare (HDL) în sânge.

În baza celor relatate am putea evidenția următoarele grupe de preparate utilizate în tratamentul DZ tip 2: sulfonilureicele, biguanidele, meglitinidele, tiazolidindionele, tetrazaharidele (acarboza), agoniștii GLP-1 (exenatid, liraglutid), antagoniștii sau blocantele DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina), antagoniștii GB₁-receptorilor canabinoizi (rimonobant), analogii amilinei (pramlipid), insulina inhalatoare (exiubera) (1, 2,5,6).

Tratamentul rațional al bolnavilor cu DZ tip 2 rămâne o problemă actuală și dificilă. Cel mai frecvent tratamentul se începe cu derivații sulfonilureici, care permite comparativ de a atinge un control glicemic adecvat, dar utilizarea lor are un șir de momente negative. În primul rând, stimularea de durată a celulelor-beta poate contribui la epuizarea rezervelor secretorii. În al doilea rând, creșterea producerii de insulină va contribui la majorarea apetitului, masei corporale cu acumularea țesutului adipos, inclusiv de tip visceral. În al treilea rând, hiperinsulinemia poate activa mecanismele hipertensiei arteriale și aterosclerozei. În ultimul rând, există pericolul stărilor de hipoglicemie, îndeosebi la omiterea sau întârzierea meselor, care sunt periculoase și reduce calitatea vieții. Un moment foarte important este, că la folosirea de durată efectul acelor preparate se micșorează (cu circa 5% anual), ce va necesita asocierea insulinei sau trecerea la tratamentul insulinic.

La pacienții cu DZ tip 2 supraponderali sau cu obezitate se recomandă de prescripție metformina, care reduce formarea glucozei de către ficat și crește sensibilitatea țesuturilor periferice și ficatului la insulină. Dar și metformina, de rând cu eficacitatea ei, are un șir de dezavantaje. Astfel, restricții pentru utilizarea preparatului sunt la vârstnici, la pacienții cu afecțiuni renale, iar la unii bolnavi pe parcursul tratamentului pot surveni dereglări digestive ce reduc complianța la tratament.

Rolul incretinelor în DZ tip 2. S-a constatat, că la persoanele sănătoase efectul incretic insulino-trop asigură 70% din secreția postprandială de insulină. În DZ tip 2 e micșorată considerabil secreția GLP-1, pe când activitatea insulinotropă practic nu este dereglată și se restabilește complet la administrarea peptidei în concentrații de 4-5 ori mai mari ca cele fiziologice. S-a demonstrat, că în condițiile testului hiperglicemic GLP-1 complet normaliza răspunsul insulinic la glucoză și supresia glucozodependentă a secreției glucagonului. De rând cu restabilirea I faze a secreției insulinei, majorarea sensibilității la insulină și ameliorarea parametrilor metabolismului glucidic (micșorarea nivelului glucozei și HbA_{1c}) GLP-1 reducea cu circa 2 kg masa corporală după 6 săptămâni de utilizare. Astfel, deficitul GLP-1 are un rol important în patogeneza DZ tip 2, iar tratamentul de substituție cu peptida respectivă deschide mari perspective. Însă hormonul nativ nu poate fi folosit în tratamentul DZ tip 2 deoarece: doar

10-20% ajunge în circulație sub formă biologic activă din cauza inactivării rapide de DPP-IV; GLP-1 și metaboliții ei se elimină rapid prin rinichi. Cercetările în acest domeniu au adus la obținerea mimeticelelor incretinelor, care pe de o parte imită efectele benefice ale GLP-1 asupra celulelor-beta pancreatice, iar pe de alta sunt rezistente la DPP-IV. Unul din reprezentanții acestei grupe este exenatidul, un analog sintetic al proteinei obținute din saliva de Gila Monster, care permite de a evita devierile importante ale glucozei și a menține nivelul ei stabil. Preparatul este constituit din 39 reziduri de aminoacizi, care după structură la 53% corespunde cu GLP-1 nativă și manifestă efecte similare cu peptida endogenă (1,2, 5,6).

Exenatidul se cuplează cu receptorul GLP-1 în celulele-beta pancreatice și stimulează secreția insulinei la persoanele sănătoase și la bolnavii cu DZ tip 2. S-a constatat, că preparatul crește atât faza 1 (0-10 min.), cât și faza 2 (10-120 min.) de secreție a insulinei. Această stimulare este dozodependentă și se menține până când este hiperglicemie, iar odată cu normalizarea conținutului glucozei concentrația insulinei revine la nivelul bazal. Astfel, acțiunea insulinotropă a exenatidului este strict glucozodependentă, deci se realizează numai în caz de hiperglicemie.

În cazul DZ tip 2 se constată o stare paradoxală de hiperglucogonemie cu menținerea unei hiperglicemii constante datorită creșterii producerii de ficat aglucozei. S-a demonstrat, că exenatidul la bolnavii cu DZ tip 2 inhibă secreția glucagonului atât pe nemâncate, cât și după masă. În aceeași timp preparatul nu influențează asupra mecanismului fiziologic de reglare a glucozei în condiții de hipoglicemie. Astfel, exenatidul nu modifică nivelul glucagonului și altor hormoni contrinsulari și timpul necesar normalizării conținutului glucozei pe fondalul hipoglicemiei (1, 5, 7).

Exenatidul de rând cu efectele pancreatice exercită și un șir de acțiuni extrapancreatice. Preparatul întârzie evacuarea hranei din stomac contribuind la micșorarea picurilor postprandiale ale glicemiei. La voluntari exenatidul micșora apetitul și utilizarea hranei cu 19%. În studiile in vitro și experimentale s-a constatat capacitatea preparatului de a stimula proliferarea și neogeneza celulelor-beta, precum și de a inhiba apoptoza lor. În unele studii clinice s-a relevat capacitatea exenatidului de a ameliora funcția secretorie a celulelor-beta și de a micșora masa corpului (7).

La asocierea exenatidului cu metformina și derivații sulfonilureici nu s-au constatat modificări ale eficacității preparatului cu excepția masei corporale și nivelului glicemiei a jejun, care se micșorau mai evident la combinarea incretinomimeticului cu biguanidele și sulfonilureicele. Reducerea masei corporale s-a depistat chiar și la pacienții la care es era majorată de administrarea derivaților sulfonilureici. E necesar de menționat, că întoate grupele se micșora HbA1c, iar la asocierea exenatidului cu metformina și a nivelului colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) și majorarea celor cu densitate mare (HDL) (7). Date similare au fost raportate și la asocierea exenatidului (în doze de 10 mkg/kg/zi în 1-2 prize s/c) cu insulina aspart și insulina glargin.

În cele peste 20 de studii s-a constatat că cele mai frecvente reacții adverse sunt: greața (52%), voma (19%), hipoglicemia (27%). Dereglările dispeptice au fost ușoare sau moderate și se manifestau în primele săptămâni de tratament cu reducerea lor ulterioară. Aceste manifestări erau de o intensitate mai mică dacă se iniția cu doze de 5 mkg cu trecerea treptată peste 4 săptămâni la cea de 10 mkg/zi. Hipoglicemia era ușoară sau moderată și dependentă de doza exenatidului și preparatele antidiabetice orale utilizate concomitent. La circa 41-46% bolnavi la terapia de durată cu exenatid se determinau într-un titru mic anticorpi către preparat, dar care nu influențau eficacitatea terapiei, frecvența și gradul de manifestare a reacțiilor adverse. Nu s-au constatat reacții alergice încrucișate cu GLP-1 nativă.

Terapia cu exenatid este patogenetică, deoarece este îndreptată spre restabilirea mecanismelor fiziologice de reglare a nivelului glucozei. Ea este țintită asupra micșorării HbA1c și glicemiei în asociere cu o reducere dozodependentă a masei corporale și un risc mic al hipoglicemiei. Exenatidul se utilizează în doze fixe, nu necesită o titrare sofisticată a regimului de dozare și școlarizarea pacienților. Actualmente preparatul este preconizat pentru tratamentul

bolnavilor cu DZ tip 2 cu un control nesatisfăcător al glicemiei cu antidiabeticele orale, inclusiv terapia combinată, ca o etapă ce precede insulinoterapiei. Actualmente este investigată o formă prelungită exenatid-LAP, care la administrarea odată pe săptămână asigură un control adecvat al glicemiei.

Liraglutidul reprezintă un nou analog al GLP-1 umane cu o structură similară de circa 97% aminoacizi și o configurație ce îi asigură o stabilitate față de DPP-IV. Preparatul menține o concentrație stabilă timp de 24 ore după o singură administrare datorită cuplării cu albuminele și formării unor agregate micelafare în țesutul adipos (T_{0,5} – 13 ore).

Inhibitorii DPP-IV. Din inhibitorii DPP-IV recomandate de FDA (SUA) și Asociația Europeană dev Diabet pentru tratamentul DZ tip 2 sunt sitagliptina (ianuvia) și viltagliptina (galvus) atât sub formă de monoterapie, cât și în asociere cu metformina și tiazolidindionele. DPP-IV este o propriloligopeptidază care inactivează peptidele cu un număr sub 80 de aminoacizi, precum GIP și GLP-1. Astfel, prin blocarea DPP-IV, prezentă în majoritatea țesuturilor (forma membranară) și lichidele (salivă, sânge, urină, lichidul sinovial – forma solubilă circulantă), crește durata de acțiune a incretinelor endogene cumobilizarea rezervelor organismului în diminuarea hiperglicemiei. În studiile pe voluntari s-a constatat, că administrarea sitagliptinei timp de 10 zile a contribuit la micșorarea cu 80% a DPP-IV și majorarea nivelului GLP-1 de 2 ori. În același timp prescrierea preparatului la pacienții cu obezitate fără dereglări ale metabolismului glucidic s-a soldat cu diminuarea DPP-IV cu 90% și creșterea GLP-1 de 2,7 ori. Date similare au fost obținute și la utilizarea viltagliptinei în doze nictemerale de 50-100 mg, inclusiv și în cazul tratamentului combinat cu metformina, sulfonilureicele și tiazolidindionele. Anmele preparate s-au dovedit efective la pacienții cu DZ tip 2 de diferită vârstă, inclusiv care nu aveau un control adecvat în cazul tratamentului cu alte antidiabetice orale. E necesar de menționat, că cea mai rațională s-a manifestat asocierea cu metformina, care permite influența asupra tuturor verigelor patogenetice ale DZ tip 2 – insulinorezistența, insuficiența secreției insulinei și hiperproducția glucozei de către ficat (1,2, 5,6).

Inhibitorii DPP-IV cresc concentrația plasmatică a GIP și GLP-1, incretine fiziologice, care prin influența asupra receptorilor membranari contribuie la formarea AMPc cu majorarea sintezei insulinei și secreției ei de celulele-beta pancreatice la majorarea nivelului glicemiei cauzat de administrarea hranei. Astfel, inhibitorii DPP-IV intensifică secreția glucozodependentă a insulinei și o blochează pe cea a glucagonului, ce contribuie la micșorarea glucozei a jejun și după mese, precum și a HbA1c.

Inhibitorii DPP-IV sunt accesibili la administrarea internă, ce crește complianța pacientului la tratament. Preparatele prezintă proprietăți farmacocinetice favorabile cu o biodisponibilitate de peste 80% și o concentrație maximă peste 1-4 ore. Sitagliptina practic nu se supune metabolismului și se elimină prin secreție tubulară prin urină cu o perioadă de înjumătățire de 12,4 ore. Inhibitorii DPP-IV sunt recomandați în calitate de monoterapie ca supliment la dietă și efortul fizic, iar în tratamentul combinat în asociere cu metformina și tiazolidindionele, dacă utilizarea acestora ca monoterapie nu asigură un control adecvat al glicemiei.

Analogii amilinei. Amilina este secretată concomitent cu insulina de celulele-beta pancreatice și este responsabilă de controlul glicemiei postprandiale. În DZ tip 2 secreția și activitatea amilinei este dereglată similar cu cea a insulinei. În tratamentul DZ tip 1 și 2 este recomandat analogul sintetic al amilinei umane – pramlintid. Preparatul, fiind administrat înainte de mese diminuează evacuarea hranei din stomac, reduce eliberarea glucagonului dependentă de glucoză și necesitatea în insulină la mese, crește senzația de sațietate, micșorează masa corpului și nivelul HbA1c cu 0,5-0,7%. Posibil, că preparatul ameliorează unii parametri ai sistemului cardio-vascular, dar acestea necesită un studiu mai aprofundat (2,5,6).

Pramlintidul este recomandat în tratamentul DZ tip 1 și 2 în asocierea cu insulina la bolnavii care aceasta nu asigură un control adecvat al glicemiei. Preparatul se administrează subcutanat câte 60, 90 sau 120 mkg de 2-3 ori/zi înainte de mese. Eficacitatea preparatului a fost confirmată în studii multicentrice la bolnavii cu DZ tip 1 și 2.

Tratamentul DZ tip 2 de regulă se începe cu monoterapia, iar în caz de control insuficient se suplimentează un alt antidiabetic oral sau insulina. Actualmente o atenție deosebită se acordă tratamentului combinat cu asocierea a două medicamente din clase diferite ce este argumentat în primul rând din punct de vedere patogenetic și în al doilea rând pentru reducerea reacțiilor adverse, datorită micșorării dozelor preparatelor. Astfel, se consideră recomandate următoarele asocieri de antidiabetice orale: sulfonilureice + biguanide; sulfonilureice + tiazolidindione; sulfonilureice + exenatid; sulfonilureice + biguanide + exenatid; biguanide + exenatid; biguanide + tiazolidindione; biguanide + meglitinide; meglitinide + tiazolidindione; acarboza + orice antidiabetic oral. Concomitent sunt contraindicate combinațiile dintre sulfonilureice+meglitinide și asocierea dintre oricare sulfonilureice (3,5,6).

Actualmente în afară de preparatele expuse mai sus sunt noi strategii în tratamentul DZ tip 2 printre care: terapia de substituție cu leptină și analogii ei; antagoniștii rezistinei; antagoniștii facturoului tumoral de necroză (TNF-alfa); antagoniștii glucagonului sau blocantele receptorilor lui; inhibitorii proteinfosfatazei 1b; antagoniștii neuropeptidei Y; inhibitorii glicozilării etc.(1,3,5)

Bibliografie

1. David M. și coaut., Managementul clinic al hiperglicemiei în diabetul zahart tip 2: un algoritm consensual pentru inițierea și ajustarea terapiei. *Diabetes Care*, 31:1-11, 2008
2. Jacques Philippe, MD; Denis Raccah, MD Лечение больших с сахарным диабетом II типа: насколько безопасны современные препараты?, 2009
3. Аметов А.С. и др. Роль комбинированной терапии в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Российский медицинский журнал*, 2005, т.13, nr. 28.
4. Бирюкова Е.В. и др. Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня- залог успешной профилактики сахарного диабета 2 типа в будущем. *Сахарный диабет*. - 2007. - № 4. - С. 23
5. И.В. Гурьева. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение). *Сахарный диабет*. - 2007. - № 4. - С. 54
6. Мкртумян А. М. Патолофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа, 2008
7. Викулова О.К, Шестакова М.В.. Миметик инкретинов эксенатид - новый препарат для лечения сахарного диабета типа 2 . *Новое в эндокринологии* 2006, т.8, nr.9

ACȚIUNEA HIPERTENSIVĂ ȘI ANTIHIPOTENSIVĂ A PROFETURULUI

**Ianoș Corețchi, Ina Poiană, Eugenia Foca, Irina Balan,
Anastasia Dogotari, Victor Ghicavii, Ecaterina Stratu**
Catedra „Farmacologie și farmacologie clinică”
USMF ”Nicolae Testemițanu”

Summary

The hypertensive and antihypotensive action of the profetur

Profetur exerts a marked hypertensive and antihypotensive action: the dose of 5 mg/kg it increases the arterial pressure with 39,9%, the dose of 10 mg/kg – with 59,6% comparatively with the initial level, but administered in the hypotension caused by ganglioplegics it increases the arterial pressure with 135,5%.

Rezumat

Profeturul exercită o acțiune hipertensivă și antihipotensivă pronunțată: în doza de 5 mg/kg a majorat presiunea arterială cu 39,9%, în doza de 10 mg/kg – cu 59,6% față de valorile inițiale,