

REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2 Nicolae Bacinski¹, Victor Ghicavii¹, Natalia Baltag², Aurelia Bacinski³, Elena Morneală²

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra farmacologie și farmacologie clinică

²IMSP SCM „Sfânta Treime”

³IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală

Summary

The realisations and perspectives 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 there can be utilized sulphonylureics (glyclazide, gypizide, glymepiride etc.), biguanides (metphormine), meglytinedes (repaglynide, nateglynide, mitiglynide), thiazolidindiones (pioglytazone, balaglytazone, rivoglitazone etc.), dual/pan PPAR modulators (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, chiglitazar etc.), tetrazaharides (acarboze, vogliboze etc.), GLP-1 agonists (exenatide, exenatide LAR, liraglutide, albiglutide etc.), DPP-IV antagonists and blockers (sitagliptide, vildagliptide, saxagliptine, alogliptine), amilines analogues (pramlintid), selective sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin etc.), 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors (INCB13739), sirtuins (resveratrol etc.), AMP-activated protein kinase (imeglimin etc.), glucokinase activators (piragliatin etc.), agonists D₂-receptors (bromcriptine), bile acid sequestrants (coleselevam) etc..

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 scop se pot utiliza: sulfonilureicele (gliclazida, glipizida, glimepirida etc.), biguanidele (metformina), meglitinidele (repaglinida, nateglinida, mitiglinida), tiazolidindionele (pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon etc.), modulatorii bi-și pan ai PPAR receptorilor (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, cicglitazar etc.), tetrazaharidele (acarboza, vogliboza etc.), agoniștii GLP-1 (exenatid, exenatid LAR, liraglutid, albiglutid etc.), antagoniștii sau blocantele DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina etc.), analogii amilinei (pramlintid), inhibitorii sodiu-glucoză cotransportorului 2 (dalagliflozin, canagliflozin, empagliflozin etc.), inhibitorii 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei 1 (INCB13739), sirtuinele (resveratrol etc.), activatorii AMP-protein kinazei (imeglimin etc.), activatorii glucokinazei (piragliatin etc.), agoniștii D₂-receptorilor (bromocriptina etc.), secheștrantii acizilor biliari (coleselevam etc.) etc..

Diabetul zaharat tip 2 este o problemă majoră de sănătate publică cu o incidență circa 6% (246 mln) în 2007 și cu o tendință de creștere către 2025 până la 7,3% (380 mln). Aceste date îngrijorătoare determină o intensificare în elaborarea și implementarea unor noi preparate antidiabetice prin elucidarea verigelor patogenetice ale diabetului zaharat tip 2. Interacțiunea în diabetul zaharat tip 2 dintre factorii genetici și cei ai mediului rezultă dereglări heterogene și progresive relevate prin grade variabile ale insulinorezistenței și disfuncției celulelor-beta ale pancreasului. Supraponderabilitatea și obezitatea în mare parte contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței și micșorarea toleranței la glucoză. Elucidarea verigelor patogenetice ale

diabetului zaharat tip 2 fac posibilă elaborarea unor noi strategii terapeutice care pot avea ca țintă:

- a) corecția disfuncției celulelor beta pancreatice prin mecanism incretinic (agoniștii GLP-1 și inhibitorii DPP-IV) și non-incretinic (activatorii glucokinazei; agoniiștii G-proteinei cuplate cu receptorul acizilor grași; antioxidanții; antagoniștii receptorilor interleukinei-1 etc.);
- b) modificarea disfuncției celulelor alfa pancreatice (incretinele (agoniștii GLP-1 și inhibitorii DPP-IV); blocantele receptorilor glucagonului; oligonucleotidele antisens etc.);
- c) influențarea disfuncției celulelor alfa și beta pancreatice (peptide cu acțiune dublă asupra GLP-1 și receptorilor glucagonului);
- d) amplificarea acțiunii insulinei (activarea receptorilor insulinici; potențarea căilor postrecepționale);
- e) influențarea căilor insulin-independente (inhibitorii sodiu-glucoză cotransportorului 2; activatorii glucokinazei; inhibitorii glucozo-6-fosfatazei și fructozo-1,6-bifosfatazei; inhibitorii glicogen fosforilazei);
- f) modificarea sindromului metabolic (antagoniștii GIP; inhibitorii 11-beta-hidroxisteroid-dehidrogenazei; modulatorii PPAR receptorilor etc.);
- g) activarea D₂-receptorilor;
- h) sechestrarea acizilor biliari. (10,14, 17, 23).

Meglitinidele (nateglinida, repaglinida, mitiglinida). Mitiglinida manifestă o înaltă selectivitate, în comparație cu nateglinida și repaglinida, față de canalele de kaliu ATP-dependente. Preparatul nu formează metaboliți activi și nici nu determină interacțiuni medicamentoase prin intermediul citocromului P-450. Studiile clinice recente au demonstrat posibilitatea asocierii metiglinidei cu insulina glargin și insulinele mixate, o eficacitate mai mare în comparație cu acarboza, control mai bun al glicemiei și HbA_{1c} la asocierea cu metformina. Preparatul se află la în studii de faza III (10).

Agoniștii GLP-1 receptorilor (exenatid, exenatid LAR, liraglutid, taspoglutid, albiglutid etc.) potențiază secreția insulinei și diminuează secreția glucagonului dependente de glucoză, micșorează evacuarea stomacului și reduce înjerarea alimentelor, care la un efect de durată pot scădea masa corpului. În studii experimentale agoniștii GLP-1 receptorilor cresc masa și micșorează apoptoza celulelor beta prin majorarea expresiei mai multor gene cheie, implicate în diferențierea acestora. De asemenea, s-a constatat că agoniștii GLP-1 independent pot contribui la acumularea glicogenului în ficat, creșterea captării glucozei și micșorarea concentrației trigliceridelor, precum și pot manifesta efect inotrop și cronotrop pozitiv, reduce severitatea infarctului miocardic și crește fracția de ejeție a ventricolului stâng. Actualmente se efectuează cercetări în obținerea unor analogi non-peptidici ai GLP-1 receptorilor (S4P și Boc5). Studiile experimentale au demonstrat că Boc5 reduce HbA_{1c}, administrarea hranei și surplusul ponderal, precum și crește toleranța la glucoză (10, 17).

Inhibitorii DPP-IV (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, melogliptina etc.) prelungesc acțiune GIP (peptidei insulino-trope glucozo-dependente). Liragliptina și alogliptina se află în studii clinice de faza III, iar cele de fază II au demonstrat o capacitate de majorare a toleranței la glucoză, un control bun al glicemiei în caz de monoterapie, precum și la asocierea cu metformină sau metformină și sulfonilureice (ajustarea HbA_{1c}), fără a crește riscul hipoglicemiilor și a dereglărilor renale. Inhibitorii DPP-IV, aflați în studiu (linagliptina, melogliptina, R1438 etc.) manifestă efecte similare asupra controlului glicemic, dar se deosebesc prin proprietățile farmacocinetice (linagliptina se metabolizează în ficat) ce va face posibilă utilizarea la diferite categorii de pacienți (17).

Agoniștii GLP-1 receptorilor și inhibitorii DPP-IV reduc secreția glucagonului, într-o manieră glucozo-dependență, și glicemia postprandială (17).

Agoniștii receptorilor nucleari, activați de proliferatorul peroxisomilor. Un interes prezintă preparatele cu influență asupra receptorilor nucleari, activați de proliferatorul

peroxisomilor (PPAR), și care sunt implicați în metabolismul lipidelor și glucozei. Acești receptori sunt ținta pentru terapia stărilor caracterizate prin insulinorezistență și dislipidemie. La om s-au identificat trei tipuri de astfel de receptori: PPAR alfa, PPAR beta/delta, PPAR gama. Receptorul PPAR alfa se găsește preponderent în țesuturile cu nivel intens de metabolizare a acizilor grași – ficat, creier, țesutul adipos alb și gri, rinichi, miocard, mușchii scheletici. În aceste țesuturi receptorii reglează genele responsabile de metabolismul acizilor grași și reglează echilibrul dintre acizii grași ai celulei și metabolismul glucozei, îndeosebi în cazul stresului metabolic și fiziologic (ischemia, hipertrofia miocardului, insuficiența cardiacă și insulinorezistența). Receptorul PPAR beta/delta, cunoscut și ca receptor hormonal nuclear, care este activat de acizii grași, se găsește în toate țesuturile, iar rolul principal îi revine în procesele de oxidare a acizilor grași în adipocite și mușchii scheletici. Acest tip de receptor este un mediator important în sensibilitatea la insulină, are o reperă nemijlocită în procesul de obezitate și hipertrofia miocardului prin inhibarea factorului nuclear kappa B. Receptorul PPAR gama se depistează în țesutul adipos, intestinul subțire și macrofage, precum și într-o măsură mai mică în mușchii scheletici, miocard, ficat și alte țesuturi. Studiile au demonstrat rolul critic al receptorului în reglarea diferențierii adipocitelor, acumularea de lipide în țesutul adipos, menținerea viabilității și activității normale a adipocitelor diferențiate (24).

Receptorii PPAR se pot cupla cu diferiți liganzi, inclusiv produsele metabolismului acizilor grași, derivații prostaglandinei J, preparate medicamentoase (fibrati, tiazolidindione, unele sartane), cu activarea lor de diferit grad și stimularea activității transcripționale a genelor lipogenezei, lipolizei și metabolismului glucozei. În afară de liganzi s-au depistat un șir de cofactori cu o acțiune modulatorie asupra acestor receptori. În dependență de influența asupra tipurilor și modului de activare a receptorilor PPAR se disting următoarele grupe de preparate: 1) agoniști deplini ai PPAR gama (tiazolidindionele sau glitazonele - pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon, aleglitazon etc.); 2) agoniști bi- sau pan- PPAR (glitazarele – agoniști ai PPAR alfa/gama – tesaglitazar, muraglitazat, naveglitazar, aleglitazar, ragaglitazar, farglitazar, imiglitazar; agoniști ai PPAR delta/gama – derivații acidului propionic; agoniști ai PPAR alfa/delta/gama – benzafibrat, ciglitazar); 3) agoniști moderați ai PPAR gama (sartanii – telmisartan, valsartan, olmesartan, asilsartan); 4) modulatori selectivi ai PPAR gama (galofenat, metaglidazen) (24).

Tiazolidindionele sunt analogi ai fibraților ce cresc sensibilitatea la insulină și stimulează adipogeneza. Preparatele majorează masa corporală datorită redistribuirii masei adipoase între țesutul adipos visceral și subcutanat, cresc sensibilitatea la insulină atât în ficat, cât și țesuturile periferice. Glitazonele remodelează adipocitele viscerele, induc apoptoza adipocitelor mari, cresc numărul adipocitelor mici insulinsensibile cu un potențial înalt de acumulare a lipidelor, stimulează diferențierea preadipocitelor în țesutul adipos subcutanat și intensifică expresia genelor lipogenezei și acumulării trigliceridelor. Tiazolidindionele micșorează infiltrarea țesutului adipos cu macrofage, care sunt sursa principală de TNF alfa, diminuând expresia proteinei hemoatractante a monocitelor (PHM-1) de adipocite (24).

Pioglitazonul ameliorează parametrii cardiovasculari precum dislipidemia, hipertensiunea arterială, biomarkerii inflamației, funcția endotelială, statusul fibrinolitic. Acest medicament crește expresia genelor ce determină hidroliza particulelor lipoproteidice bogate în trigliceride și captarea glucozei. Tiazolidindionele reduc eliberarea acizilor grași de adipocite și afluxul lor în ficat, precum și micșorează sinteza hepatică a trigliceridelor. Preparatele majorează cu peste 50% nivelul expresiei adiponectinei ce crește sensibilitatea la insulină, reduce conținutul lipidelor în ficat și nivelul expresiei adipokinelor ce determină insulinorezistența (IL-6, rezistina). Majorarea expresiei adiponectinei este veriga principală în corecția insulinorezistenței și corelează cu gradul de diminuare a nivelului lipidelor în ficat și creșterea sensibilității organului și altor țesuturi la insulină. Tiazolidindionele, prin majorarea conținutului adiponectinei, stimulează producerea de monoxid de azot (NO) de către endoteliul vascular și reduc disfuncția endotelială, cauzată de factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa). Se presupune că tiazolidindionele ameliorează sensibilitatea la insulină prin 2 căi: a) adiponectin-

dependentă – crește nivelul adiponectinei prin activarea transcripției genelor fără stimularea diferențierii adipocitelor, ce duce la majorarea activității AMP-kinazei, reducerea gluconeogenezei în ficat și creșterea sensibilității la insulină în diabet zaharat tip 2; b) adiponectin-independentă – induc diferențierea adipocitelor cu majorarea celor de dimensiuni mici sensibile la insulină, ce se asociază cu reducerea nivelului acizilor grași liberi și TNF-alfa cu ameliorarea sensibilității mușchilor scheletici la insulină (24).

Tiazolidindionele și alți agoniști ai PPAR gama receptorilor prin modularea activității sistemului renină-angiotensină contribuie la bolnavii cu diabet zahart tip 2 la micșorarea tensiunii arteriale. Acest efect nu depinde de sensibilitatea la insulină și relevă că receptorii PPAR gama reglează tonusul vascular, posibil, prin: blocada canalelor de calciu ale musculaturii netede vasculare; inhibarea eliberării vasoconstrictorului endotelina-1; stimularea sintezei NO adiponectin-dependentă; majorarea eliberării peptidei natriuretice tip C (24).

Utilizarea tiazolidindionelor este într-o oarecare măsură limitată datorită efectelor adverse. Astfel, troglitazonul, unul din primele preparate, a fost retras de pe piață din cauza hepatotoxicității, iar recent și roziglitazonul a fost retras sau limitată administrarea din cauza frecvenței înalte (circa 15%) a edemelor, creșterii masei corporale și adipogenezei.

Actualmente se studiază tiazolidindionele de generația a doua – balaglitazon, aliglitazon, rivoglitazon, mitoglitazon, netoglitazon etc.(1, 9, 10).

Balaglitazonul este un agonist parțial selectiv al PPAR gama receptorilor, posibil, prin influența asupra diferitor subtipuri ale acestora. Actualmente evidențiază trei subtipuri de PPAR gama receptori – PPAR_{γ1} (cord, mușchi, colon, rinichi, pancreas, splină), PPAR_{γ2} (adipocite) și PPAR_{γ3} (macofage, intestinul subțire, țesutul adipos alb) (Adeghate E et al., 2011) Preparatul în doza de 10 și 20 mg a manifestat un efect similar rosiglitazonului (45 mg) cu micșorarea hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) și glicemiei postprandiale de rând cu o frecvență mai redusă a edemelor periferice și fenomenelor cardiace. Balaglitazonul se află în studii clinice de faza III (1, 9, 10).

Rivoglitazonul este un agonist deplin al PPAR gama receptorilor, dar, spre deosebire de alte tiazolidindione, excreită și un efect slab asupra PPAR –alfa receptorilor, ce reduce producerea glucozei de ficat și modulează metabolismul glucoză/acizi grași în cord, micșorează nivelul glucozei și trigliceridelor în plasmă. Doza efectivă medie este cu mult mai mică față de pioglitazon și rosiglitazon cu o reducere similară sau mai mare a HbA_{1c}. În trialurile randomizate s-a demonstrat eficacitatea și inofensivitatea și tolerabilitatea preparatului la bolnavii cu diabet zaharat tip 2 cu micșorarea HbA_{1c}, trigliceridelor și creșterea HDL colesterolului (7, 8, 20, 21). Rivoglitazonul este recomandat în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ce nu poate fi controlat prin dietă și exerciții fizice sau monoterapie cu antidiabetice non-tiazolidindionice - preparatul în doza unică de 2 și 3 mg a determinat o reducere mai importantă a glicemiei postprandiale și HbA_{1c} în comparație cu pioglitazonul (45 mg), dar și o incidență mai mare a edemelor periferice și de creștere a masei corporale. Efectele adverse enumerate erau la nivelul pioglitazonei la utilizarea în doze de 1 și 1,5 mg (10).

Agoniștii bi- sau pan-PPAR receptorilor. Din această grupă fac parte: a) agoniștii PPAR alfa/gama (tesaglitazar, muraglitazar, naveglitazar, ragaglitazar, farglitazar, aleglitazar); b) agoniștii PPAR alfa/delta/gama (bezafibrat, ciglitazar); c) agoniști PPAR alfa/delta (T913659); agoniștii PPAR delta/gama (derivații acidului propionic). Glitazarele, agoniști ai PPAR alfa/gama sau PPAR alfa/beta-delta/gama receptorilor, reprezintă o grupă de perspectivă în tratamentul insulinorezistenței, sindromului metabolic, obezității, dislipidemiei și diabetului zahart tip 2. Prin stimularea PPAR alfa receptorilor are loc corectarea mai marcată a dislipidemiei, iar prin PPAR gama se ameliorează insulinorezistența. Astfel, agoniștii bi- sau pan-PPAR receptorilor pot contribui la ameliorarea dereglărilor metabolice, determinând prioritate față de agoniștii selectivi ai PPAR gama (24).

Studiile experimentale și clinice au demonstrat capacitatea acestor preparate de a micșora nivelul glucozei a jejun, trigliceridelor, acizilor grași, colesterolului total și al LDL, cu o creștere celui a HDL, precum și de a reduce gluconeogeneza în ficat. Concomitent s-a constatat că unele

din glitazare sunt responsabile de un șir de reacții adverse precum: anemia, leucopenia, disfuncții renale (tesaglitazar, ragaglitazar), afecțiuni cardiace, infarct miocardic (muraglitazar), disfuncții hepatice (imiglitazar). S-a relevat că așa reacții adverse ca edemele, creșterea masei corporale survin la doze mici, care, posibil, sunt cauzate de influența preponderentă asupra PPAR gama receptorilor, deși în aceste doze reduc riscurile cardiovasculare. Actualmente aliglitazarul și ciglitazarul se află la faza II de studii clinice (24).

Modulatorii selectivi ai PPAR gama receptorilor (MSPPAR γ). Aceștea reprezintă preparate ce modifică liganzii PPAR specific cu proprietăți genoreglatoare diferențiate. Aceste substanțe diferențiază efectele PPAR receptorilor asupra metabolismului glucozei și lipidelor, precum și asupra diferitor sisteme (gastrointestinal, imun, cardiovascular). Selectivitatea MSPPAR γ depinde de configurațiile structurale în regiunea cuplării ligandului cu receptorul, ce permite de a implica diferite complexe de cofactori cu activarea sau represia grupelor specifice de gene-țintă în diferite țesuturi. Astfel, se pot amplifica efectele dorite și/sau elimina cele nedorite (24).

Galofenatul oferă o creștere a sensibilității la insulină cu activitate adipogene minimă. Astfel, preparatul reduce nivelul trigliceridelor și acidului uric, glucozei a jejun, fără a majora semnificativ masa corporală și de a stimula genele responsabile de păstrarea și transportarea acizilor grași. Metaglidazenul, un enantomer al galofenatului, s-a manifestat ca un MSPPAR γ (agonist/antagonist) cu activitate antidiabetică și hipolipemiantă. Preparatul, în studiile clinice, s-a dovedit efectiv în tratamentul diabetului zaharat tip 2 cu o eficacitatea similară tiazolidindionelor, inclusiv la asocierea cu insulina, dar cu o incidență mai redusă a edemelor și a creșterii masei corporale.

Agoniști moderați ai PPAR receptorilor. Unele blocante ale receptorilor angiotensinici (sartane) se consideră agoniști moderați ai PPAR-gama receptorilor – melmisartan, almesartan, valsartan, asilsartan (24, 25).

Studiile experimentale au demonstrat creșterea sensibilității la insulină datorită stimulării PPAR gama receptorilor din țesutul adipos, mușchi și hepatocite. S-a constatat că angiotensina II inhibă secreția insulinei, crește secreția adipokinelor (reglează sistemul cardiovascular și sensibilitatea la insulină) și leptinei, contribuie la eliberarea citokinelor proinflamatoare și micșorează nivelul adiponectinei insulinsensitizatoare și antiinflamatoare (24). În baza celor expuse s-a presupus că blocarea sistemului renină-angiotensină poate fi benefică în preîntâmpinarea diabetului zaharat tip 2 și sindromului metabolic. În acest context sartanele pot influența asupra PPAR receptorilor prin 2 mecanisme: a) blocada selectivă a receptorilor angiotensinici tip 1 cu stimularea celor de tip 2 și PPAR gama; b) penetrarea prin membrană și în nucleu cu stimularea directă a receptorilor PPAR gama cu dezvoltarea efectului hipoglicemiant.

Efectul antidiabetic al unor sartane poate fi determinat de: creșterea fluxului sangvin în mușchi; micșorarea tonusului simpatic; amplificarea semnalului insulenic (calea fosfatidilinozitolfosfat); remodelarea țesutului adipos prin diminuarea concentrației acizilor grași liberi și majorarea expresiei adiponectinei, ce restabilește sensibilitatea la insulină. Astfel, blocantele receptorilor angiotensinici pot manifesta efecte metabolice prin modularea receptorilor PPAR gama cu implicații importante în cascada hipertensiune-diabet cu realizarea unei protecții metabolice și cardiovasculare fără a crește masa corporală (24).

Inhibitorii selectivi ai cotransportului sodiu-glucoză tip 2 (ISCSG2) sau gliflozinele (sergliflozin, dapagliflozin, remogliflozin, topogliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, empagliflozin etc.). Preparatele din această grupă acționează ca inhibitori reversibili și selectivi al cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) de la nivel renal. Acest cotransportor, care are o capacitate mare, dar afinitate mică, este localizat la nivelul tubilor proximali și diminuează reabsorbția glucozei filtrate cu creșterea excreției ei prin urină cu o diminuare consecutivă a glicemiei (2, 4, 10, 15).

Gliflozinele sunt responsabile de micșorarea HbA_{1c}, glicemiei cauzată de hrană și celei postprandiale într-o manieră dozo-dependentă. S-a constatat de asemenea o diminuare a masei corporale (până la 2-3 kg în 12 săptămâni), determinată de o diureză osmotică prin glucozurie și

o reducere a caloriilor. S-a determinat o influență benefică a gliflozinelor asupra tensiunii arteriale, preponderent a celei sistolice cu diminuarea riscului cardiovascular. Influența asupra spectrului lipidic s-a relevat printr-o micșorare ușoară a nivelului trigliceridelor și creștere a colesterolului HDL, probabil, datorită scăderii masei corporale (2, 4, 15).

Cele mai frecvente reacții adverse, observate la administrarea ISCSG2, au fost: hipoglicemia (atunci când a fost asociat cu o sulfoniluree sau cu insulina), infecții ale tractului urinar și genital, dislipidemie, disurie și poliurie. Hipoglicemia este de un grad mai redus și mai rar decât la sulfonilureice. Aceasta se explică prin faptul că acțiunea nu este dependentă de insulină, produce o moderată micșorare a nivelului glucozei în sânge, iar la revenirea la nivelul normal se reduce și excreția urinară a glucozei (2, 4).

Dapagliflozinul în doza zilnică unică a redus HbA_{1c}, glicemia cauzată de hrană și cea postprandială, precum și masa corporală în comparație cu placebo la asocierea cu metformina (2,5-10 mg/zi), terapia cu insulină sau agenții antidiabetici orali (10-20 mg/zi). Preparatul este indicat fie ca monoterapie (la pacienții cu intoleranță la metformină), fie în asociere cu celelalte clase de medicamente antidiabetice (inclusiv insulina), atunci când controlul concentrației plasmatică al glucozei nu se poate realiza eficient prin dietă, exercițiu fizic sau prin tratament farmacologic (din motive de intoleranță sau de ineficiență terapeutică) (2, 4, 10, 15).

Sergliflozinul s-a dovedit a fi bine tolerat de voluntari și pacienții cu diabet zaharat tip 2 la utilizare în doze de 50-500 mg timp de 14 zile. S-a constatat o excreție urinară a glucozei dozo-depdependentă cu un risc mic al hipoglicemiei.

Actualmente dapagliflozinul, canagliflozinul și empagliflozinul sunt incluse într-un șir de studii randomizate de fază III la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care nu este controlat efectiv de dietă și exercițiu fizic, precum și în asociere cu metformina, sulfonilureicele, tiazolidindionel sau insulina (2, 4, 10, 15, 17).

Activatorii glucokinazei (piragliatin etc.). S-a constatat că glucokinaza este principalul sensor ce reglează nivelul glucozei în plasmă. Mutațiile sau inactivarea glucokinazei sunt asociate cu dezvoltarea diabetului (hiperglicemia hipoinsulinică), iar modificările genetice cu creșterea activității enzimei (hipoglicemia hiperinsulinică) – cu hipoglicemia. Glucokinaza contribuie la fosforilarea glucozei în celulele beta pancreatice, hepatocite și alte celule ale sistemului endocrin și nervos și joacă un rol important în homeostaza glucozei. Enzima este un sensor al celulelor beta ce mediază secreția insulinei și eliberarea ei, precum și capacitatea ficatului de a trece glucoza în glicogen. Glucoza, după penetrarea în celulele beta, este fosforilată cu creșterea ulterioară a producerii ATP și deschiderea canalelor kaliu-depdependentă cu inițierea secreției insulinei (12, 17).

Activatorii glucokinazei reprezintă compuși cu masă moleculară mică care interacționează cu un sediu alosteric al enzimei cu creșterea afinității glucokinazei către glucoză și activității catalitice. Preparatele cresc concentrația insulinei și o reduc pe cea a glucozei, intensifică metabolismul glucozei în ficat (includerea în ciclul Krebs), majorează sinteza ATP, ureei, glutamatului, alaninei, serinei, glicinei, glicogenului cu diminuarea gluconeogenezei și glicogenolizei. Concomitent s-a constatat o majorarea a nivelului trigliceridelor, lactatului și un risc variat al hipoglicemiilor (11, 12, 13, 14, 17). În trialurile clinice activatorii glucokinazei au demonstrat eficacitate în micșorarea nivelului glucozei și creșterea secreției insulinei stimulate de glucoză (11, 12).

Agoniștii receptorilor cuplați cu G-proteina a acizilor grași sunt responsabili de creșterea AMPc în celulele beta pancreatice și potențierea secreției insulinei indusă de glucoză. Acești receptori sunt expresați în celulele K și L ale intestinului cu realizarea unui efect de eliberare a insulinei prin incretinele GIP și GLP-1 (17).

Blocantele receptorilor glucagonului. Blocada receptorilor sau a transducerii semnalelor glucagonului prin cuplarea hormonului pot rezolva disfuncția celulelor alfa. În studiile experimentale s-a demonstrat că mutațiile receptorilor glucagonului sau reducerea expresiei prin oligopeptidele antisens contribuie la diminuarea semnificativă a glicemiei bazale și creșterea toleranței la glucoză, în timp ce majorarea nivelului glucagonului și hiperplazia

celulelor alfa provocau efecte inverse. S-au obținut un șir de compuși peptidici și non-peptidici, care au demonstrat efecte benefice în cercetările experimentale de scurtă durată, dar care nu au fost pe deplin studiați la utilizarea cronică. S-a constatat, că la suspendarea lor eliberarea de glucoză de către ficat se restabilește (17). O posibilă hiperglucagonemie după administrarea antagoniștilor receptorilor glucagonului poate fi oprimată prin GLP-1. S-a obținut o peptidă hibridă cu acțiune dublă (conține o secvență a agonistului receptorilor GLP-1 și una a glucagonului - peptida diabetică cu acțiune dublă - PDAD). Această peptidă a crescut secreția insulinei și toleranța la glucoză, a micșorat concentrația glucozei indusă de glucagon. O altă peptidă din familia preproglucagonului – oxintomodulina este secretată postprandial de celulele L concomitent cu GLP-1. Oxintomodulina este un agonist al receptorilor GLP-1 și glucagonului și induce micșorarea masei corporale, administrarea hranei și nivelul glucozei la animalele cu obezitate (17).

Activatorii AMP protein kinazei sau gliminele. AMP protein kinaza este o enzimă cheie ce reglează homeostaza glucozei și acizilor grași în majoritatea țesuturilor periferice și, în primul rând în mușchii scheletici și ficat, țesuturi implicate în patogeneza diabetului zaharat tip 2. S-au identificat preparate cu acțiune indirectă și non-selectivă (metformina, imeglimin) și selectivă, directă asupra activității AMP protein kinazei. Imegliminul acționează prin 3 mecanisme importante: inhibă gluconeogeneza în ficat; crește captarea și utilizarea glucozei de mușchi printr-un mecanism insulin-independent; restabilește secreția normală a insulinei printr-un mecanism glucozo-dependent. S-a constatat că preparatul influențează asupra transcripției genelor implicate în gluconeogenază și glicogenoliză (fosfoenolpiruvat carboxikinaza, glucoza-6-fosfataza), contribuie la menținerea masei, inhibarea apoptozei și ameliorarea funcțiilor celulelor beta cu reducerea gluco- și lipotoxiciității. Imegliminul se deosebește față de celelalte antidiabetice orale prin influențarea celor trei verigi patogenetice, a demonstrat o eficacitate și inofensivitate similară sau chiar mai superioară (5).

Creșterea acțiunii insulinei se poate realiza prin influența asupra căilor intracelulare de realizare a efectelor insulinei, inclusiv prin modificarea diferitor mesageri intracelulari și/sau efecte postrecepționale. Dificultatea constă în faptul că acestea sunt implicate nu numai în efectele intracelulare ale insulinei, ci și în diferențierea și moartea celulelor. Una din căile posibile de potențare a acțiunii insulinei s-a redus la prolongarea fosforilării subunității beta a receptorului insulinic după cuplarea hormonului cu subunitatea alfa. Un șir de compuși (TLK16998 etc.), care nu substituie insulina de pe receptorii săi și nu sunt efectivi în absența insulinei, dar intensifică fosforilarea subunității beta în prezența insulinei. S-au identificat și inhibitorii tirozin-fosfatazei 1B care reduc defosforilarea subunității beta și potențiază acțiunea insulinei. Acești inhibitori în modele experimentale micșorează nivelul glucozei în sânge, ajută la reducerea masei și a disfuncției endoteliale (17).

Inhibitorii 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei tip 1 (INCB13739 etc.). Un interes considerabil în patogeneza diabetului zaharat tip 2, obezității prezintă rolul glucocorticoizilor endogeni. 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1 (11-HDG 1) reprezintă o 11-beta-reductază care catalizează conversia intracelulară a cortizolului (forma neactivă) în cortizol (forma activă). Această enzimă este specifică, îndeosebi, pentru ficat, țesutul adipos, vase, creier și macrofage, în care are loc creșterea nivelului intracelular al cortizolului, dar nu participă la sinteza cortizolului din colesterol. Nivelul 11-HDG 1 este majorat în țesutul adipos la persoanele obeze. În studiile experimentale s-a constatat că majorarea activității 11-HDG 1 în țesutul adipos este responsabilă de creșterea masei corporale și a țesutului adipos visceral, dezvoltarea insulinorezistenței, hiperlipidemie, bulemiei (hiperfagiei) și hipertensiunii arteriale. Reducerea nivelului glucocorticoizilor intracelulari prin deleția genei 11-HDG 1 și inhibarea ei în țesutul adipos va contribui la înlăturarea efectelor respective (16).

Preparatul INCB13739 reprezintă un inhibitor selectiv al 11-HDG 1 pentru administrarea internă, care la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a contribuit la micșorarea HbA_{1c}, glicemiei postprandiale, masei corporale cu un control bun al nivelului lipidelor plasmatic și presiunii

arteriale. Substanța s-a dovedit efectivă la persoanele ce nu răspundeau adecvat la metformină (6, 16, 19).

Inhibitorii 11-HDG 1 se consideră ca o grupă potențială de antidiabetice orale la pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu sau fără obezitate, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, precum și la persoanele ce nu răspund adecvat la metformină.

Agoniștii D₂-receptorilor. Bromocriptina, utilizată în tratamentul disfuncției asociate cu hiperprolactinemie, acromegaliei și bolii Parkinson, de mai mulți ani se studiază în tratamentul diabetului zaharat tip 2. În studiile-pilot s-a constatat că preparatul a micșorat glucemia postprandială și HbA_{1c}. Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat timp de 1 an (3070 pacienți cu diabet zaharat tip 2) a demonstrat că bromocriptina a redus nivelul HbA_{1c} cu 0,6% mai mult în comparație cu placebo cu o diminuare acesteia sub 7% la 32% bolnavi. Micșorarea HbA_{1c} a fost mai accentuată la asocierea cu antidiabeticele orale (metformina, sulfonilureicele, tiazolidindionele sau combinațiile acestora) (10, 17).

Antioxidanții. Succinobucolul este un antioxidant și antagonist al moleculelor de adeziune vasculară pentru administrarea orală, aflat la faza III a studiilor clinice în tratamentul aterosclerozei (sindromului coronarian acut etc.) și diabetului zaharat tip 2. Preparatul reprezintă un ester monosuccinat al probucolului, remediu hipolipemiant. Succinobucolul inițial a fost studiat în tratamentul sindromului coronarian acut, iar ulterior și în cel al diabetului zaharat tip 2. În studiile de faza III preparatul în doza de 75 și 150 mg/zi timp de 6 luni a determinat o micșorare a HbA_{1c} de la 0,4 la 0,6% fără a crește masa corporală și hipoglicemii (10).

Secheștrantii acizilor biliari (colesevelam, colestipol, colestiramina). Preparatele din această grupă au fost primele care s-au utilizat în corecția metabolismului lipidic, inclusiv și la bolnavii cu diabet zaharat tip 2 cu restabilirea secreției insulinei și diminuarea insulinorezistenței. Remediile de prima generație, colestiramina și colestipolul, sunt actuale folosite limitat din cauza tolerabilității reduse și efectului slab asupra colesterolului lipoproteidelor de densitate mică (LDL). Colesevelamul exercită influență benefică asupra metabolismului glucozei prin mai multe mecanisme: creșterea secreției incretinelor indusă de hrană; influențarea farnesoid receptorilor hepatici (FXR) cu ameliorarea metabolismului glucozei, inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei; activarea metabolismului energetic în țesutul adipos și mușchi; creșterea activității X receptorilor în ficat cu majorarea sensibilității la glucoză și reducerea gluconeogenezei (3, 18, 22).

Bibliografie

1. Agrawal R, Jain P, Dikshit SN. Balaglitazone: a second generation peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma (γ) agonist. *Mini Rev Med Chem.* 2012 Feb;12(2):87-97.
2. Bailey C.J., Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br.J.Diabetes Dis.* 2010; 10: 193-199.
3. Beysen C et al. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Diabetologia.* 2012 Feb;55(2):432-42
4. Foote C. Et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes . *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2012. May.
5. Fouqueray P. et al. Imeglimin – a new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes. *J.Diabetes metab.* 2011; 2: 126.
6. Hollis G, Huber R. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):1-6.
7. Kanda S et al. Potent antidiabetic effects of rivoglitazone, a novel peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, in obese diabetic rodent models. *J Pharmacol Sci.* 2009 Oct;111(2):155-66.
8. Kong AP et al. A randomized-controlled trial to investigate the effects of rivoglitazone, a novel PPAR gamma agonist on glucose-lipid control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Sep;13(9):806-13.

9. Larsen PJ et al. Dissociation of antihyperglycaemic and adverse effects of partial peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) agonist balaglitazone. *Eur J Pharmacol.* 2008 Oct 31;596(1-3):173-9.
10. Levien T.L., baker D.E. new drugs in development for the treatment of diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2009; 22(2): 92-99.
11. Liu S.et al. Insights into Mechanism of Glucokinase Activation: Observation of multiple distinct protein conformations. *J Biol Chem.* 2012 Apr 20;287(17):13598-610.
12. Matschinsky FM. et al. Research and development of glucokinase activators for diabetes therapy: theoretical and practical aspects. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(203):357-401.
13. Nissim I. et al.. Effects of a Glucokinase Activator on Hepatic Intermediary Metabolism: Study With ^{13}C Isotopomer-Based Metabolomics. *Biochem J.* 2012 Mar 26.
14. Piya M.K.et al. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 November; 70(5): 631–644.
15. Ratkim Kumar Grosh et al. SGLT2 inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J.Clin.Pharmacol.* 2011; 4:1-7.
16. Rosenstock J.et al. The 11- β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor INCB13739 Improves Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin Monotherapy. *Diabetes Care.* 2010 July; 33(7): 1516–1522.
17. Tahtani A.A.et al., Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011; 378:182-197.
18. Takebayashi K.et al. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes *World J Diabetes.* 2010 November 15; 1(5): 146–152.
19. Tiwari A.INCB-13739, an 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *IDrugs.* 2010 Apr;13(4):266-75.
20. Truitt KE et al.. A 26-week, placebo- and pioglitazone-controlled, dose-ranging study of rivoglitazone, a novel thiazolidinedione for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1321-31.
21. Uchiyama M et al. In vitro metabolism of rivoglitazone, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, in rat, monkey, and human liver microsomes and freshly isolated hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2011 Jul;39(7):1311-9.
22. Younk LM, Davis SN. Evaluation of colesvelam hydrochloride for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Apr;8(4):515-25.
23. Verspohl EJ. Novel pharmacological approaches to the treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol Rev.* 2012 Apr;64(2):188-237.
24. Бабак О.Я. и др. Перспективы и безопасность применения агонистов и селективных модуляторов активности в коррекции метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью. *Украинский терапевтический журнал.* 2010; 3:7-14.
25. Кравченко Н.А., Войтенко Е.И. Эффективность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в повышении чувствительности к инсулину, снижении риска диабета, жировой печени, фиброза печени. *Проблемы эндокринной патологии.* 2011; 3: 95-99.