

.....

## Θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 Η ανάγκη μιας νέας προσέγγισης

.....

Οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 εκ πρώτης όψεως φαίνονται εύκολοι. Γνωρίζουμε ότι η αυξημένη θνησιμότητα που συνδέεται με το διαβήτη οφείλεται στη μακροαγγειοπάθεια, ενώ η νοσηρότητα του διαβήτη προέρχεται τόσο από τη μακροαγγειοπάθεια, όσο και από τη μικροαγγειοπάθεια.<sup>1,2</sup> Εφόσον ο σκοπός της θεραπείας είναι να ομαλοποιήσει την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, συνεπάγεται ότι η θεραπεία πρέπει να στοχεύει προς την εξάλειψη παραγόντων κινδύνου τόσο για τη μακροαγγειοπάθεια όσο και για τη μικροαγγειοπάθεια. Οι παράγοντες κινδύνου μακροαγγειοπάθειας περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και το κάπνισμα. Οι παράγοντες κινδύνου μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία και την υπέρταση.<sup>3-5</sup> Στην πράξη, προτείνεται μια πιο ολιστική προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Η στρατηγική αντιμετώπισης συνιστά (α) εξάλειψη των συμπτωμάτων, (β) πρόληψη οξείων μεταβολικών επιπλοκών, (γ) πρόληψη μικροαγγειακών επιπλοκών, (δ) πρόληψη μακροαγγειακών επιπλοκών. Η αξία μιας τέτοιας προσέγγισης μπορεί εύκολα να γίνει αντιληπτή, αν ληφθεί υπόψη η διαφορετική έμφαση που απαιτείται στη θεραπεία ενός ασθενούς 80 ετών και ενός άλλου 40 ετών. Στην πρώτη περίπτωση, ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στους δύο πρώτους στόχους, ενώ η πρόληψη των χρονίων επιπλοκών θα είναι ο στόχος για το νεότερο ασθενή.<sup>6</sup>

Στα φυσιολογικά άτομα, τα β-κύτταρα του παγκρέατος απαντούν με διφασικό τρόπο στους ινσουλινοεκκριτικούς παράγοντες. Προηγείται μια φάση ταχείας απελευθέρωσης ινσουλίνης εντός των πρώτων 10 min και έπεται μια δεύτερη φάση, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική αύξηση της έκκρισης ιν-

σουλίνης. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν μηδενική ή ανεπαρκή πρώιμη φάση απελευθέρωσης ινσουλίνης ως ανταπόκριση στη γλυκόζη. Η απώλεια αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς η πρώτη ταχεία αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην προετοιμασία των οργάνων-στόχων της ινσουλίνης, ιδιαιτέρως του ήπατος, που είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική ομοιοστάση της γλυκόζης μετά από λήψη τροφής.<sup>7,8</sup> Όταν η διαδικασία αυτή απουσιάζει, εμφανίζονται οι μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης, που έχουν ως αποτέλεσμα υπερβολική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Υφίσταται λοιπόν υπερινσουλιναιμία από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, που μειονεκτούν στη λειτουργία τους.

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σχετικά πρόσφατα έγινε κατανοητό ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί να συνιστά παράγοντα κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια.<sup>9</sup> Στον τύπο αυτόν του διαβήτη η θνησιμότητα, καθώς και η επίπτωση της μακροαγγειοπάθειας, αυξάνεται με τα αυξανόμενα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας. Από την άλλη πλευρά, μελέτες των τελευταίων κυρίως ετών ενισχύουν την άποψη ότι τα υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης συνεισφέρουν και αυτά τόσο στην αυξημένη θνησιμότητα, όσο και στην αυξημένη επίπτωση της μακροαγγειοπάθειας. Έτσι, σε 11ετή περίοδο παρακολούθησης στη μελέτη DIS (Diabetes Intervention Study),<sup>10</sup> η υψηλή μεταγευματική γλυκόζη αίματος (σε αντίθεση με την υπεργλυκαιμία νηστείας) αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυξημένη καρδιοαγγειακή θνησιμότητα σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη Paris Prospective Study<sup>11</sup> έδειξε επίσης ότι, εκτός από τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη, η γλυκόζη αίματος 2 ώρες μετά τη φόρτιση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με παθολογική ανοχή γλυκόζης ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι απεβίωσαν λόγω στεφανιαίας νόσου. Από τη μελέτη Helsinki Policemen Study<sup>12</sup> προέκυψε ότι η πενταετής επίπτωση θανάτου από στεφανιαία νόσο σε άνδρες ηλικίας 30–59 ετών παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη 1 ώρα μετά τη φόρτιση. Πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη DECODE<sup>13</sup> (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) έδειξαν ότι η μεταγευματική γλυκόζη αίματος αποτελεί καλύτερο δείκτη πρόγνωσης της θνησιμότητας από καρδιοαγγειακή νόσο και από οποιοδήποτε άλλο αίτιο, συγκριτικά με τη γλυκόζη αίματος νηστείας. Από την άλλη πλευρά, η διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη (παρατεταμένη υπεργλυκαιμία ή φορτίο γλυκό-

ζης) είναι μια άλλη σημαντική παράμετρος που προάγει την εμφάνιση της μακροαγγειοπάθειας.

Από τα πιο πάνω δεδομένα προέκυψε η ανάγκη ανάπτυξης φαρμακευτικών παραγόντων που μπορούν να αποκαταστήσουν την πρώιμη έκκριση ινσουλίνης και να μειώσουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Η νέα αυτή ομάδα αντιδιαβητικών δισκίων φέρεται με το όνομα μεγλιτινίδες. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη. Η ρεπαγλινίδη είναι παράγωγο του καρβαμυλομεθυλικού βενζοϊκού οξέος, ενώ η νατεγλινίδη είναι ένα παράγωγο του αμινοξέος D-φαινυλαλανίνη. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, αλλά έχουν πολύ βραχεία περίοδο δράσης, αποκαθιστώντας το φυσιολογικό μοντέλο έκκρισης ινσουλίνης αποκλειστικά κατά την περιγευματική περίοδο. Αποκλείουν τους διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι ευαίσθητοι στην ATP, αλλά με πολύ διαφορετική κινητική σύνδεσης απ' ό,τι οι σουλφονουλρίες. Απορροφώνται ταχέως από το έντερο και μεταβολίζονται γρήγορα, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα να είναι κάτω από 1,5 ώρες. Η κινητική αυτή μιμείται τις επιδράσεις της ινσουλίνης ταχείας δράσης. Όπως οι σουλφονουλρίες, οι μεγλιτινίδες μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη. Η υπογλυκαιμία είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε κλινικές μελέτες όπου έγινε σύγκριση με μακράς δράσης σουλφονουλρία (γλιβενκλαμίδα), υπήρχε τάση για μικρότερου βαθμού υπογλυκαιμία.<sup>14–17</sup> Όπως οι σουλφονουλρίες, έτσι και οι μεγλιτινίδες προκαλούν μικρή αύξηση του βάρους, με τη νατεγλινίδη να προκαλεί μικρότερη αύξηση του βάρους σε σχέση με τη ρεπαγλινίδη. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 είχε παραμείνει αμετάβλητη εδώ και περίπου 30 χρόνια. Οι νέες κατηγορίες φαρμάκων υπόσχονται ουσιαστική επέκταση του σημερινού, μάλλον περιορισμένου, οπλοστασίου. Η θεραπευτική στρατηγική, με τη ρύθμιση της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας, προσφέρει μια νέα και πιο ολιστική προσέγγιση στην αντιμετώπιση ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Σε όλες όμως τις περιπτώσεις πρέπει να ενθαρρύνεται η εφαρμογή της σωστής διατροφής και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, ενώ πρωταρχικό μέλημα αποτελεί η έγκαιρη διάγνωση ατόμων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη.

**H.N. Μυγδάλης**

Διαβητολογικό Ιατρείο  
Νοσοκομείο «ΝΙΜΤΣ», Αθήνα

1. BARZILAY JI, SPIEKERMAN CF, KULLER LH, BURKE GL, BITTNER Y, GOTTDIENER JS ET AL. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2001, 24:1233–1239
  2. LEE ET, KEEN H, BENNETT PH, FULLER JH, LU M AND THE WHO MULTINATIONAL STUDY GROUP. Follow-up of the WHO multinational study of vascular disease in diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 2001, 44(Suppl 2):S3–S13
  3. CHATURVEDI N, STEVENS LK, FULLER JH, LEE ET, LU M AND THE WHO MULTINATIONAL STUDY GROUP. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001, 44(Suppl 2):S65–S71
  4. FULLER JH, STEVENS LK, WANG S-L AND THE WHO MULTINATIONAL STUDY GROUP. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001, 44(Suppl 2):S54–S64
  5. ISOMAA B, HENRICSSON M, ALMGREN P, TUOMI T, TASKINEN M-R, GROOP L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001, 44:1148–1154
  6. LESLIE RDG. Risk factors for cardiovascular disease in diabetes. Στο: Μυγδάλης ΗΝ (Συντ.) *Χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998:101–108
  7. GETTY L, HAMILTON-WESSLER M, ADLER M, DEA MK, BERGMAN RN. Biphasic insulin secretion during intravenous glucose tolerance test promotes optimal interstitial insulin profile. *Diabetes* 1999, 47:1941–1947
  8. PRATLEY RE, WEYER C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001, 44:929–945
  9. LAAKSO M. Hyperglycaemia as a risk factor for cardiovascular disease. In: Marsall SM, Home PD, Rizza RA (eds) *The Diabetes Annual/12*. Elsevier, Amsterdam, 1999:317–328
  10. HANEFELD M, FISHER S, JULIUS U, SCHULZE J, SCHWANEBECK U, SCHMECHEL H ET AL, THE DIS GROUP. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study: 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996, 39: 1577–1538
  11. CHARLES MA, FONTBONNE A, THIBULT N, WARNET J-M, ROSELIN GE, ESCHWEGE E. Risk factors for type 2 diabetes in white population: Paris prospective study. *Diabetes* 1991, 40:796–799
  12. PYORALA K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979, 2:131–141
  13. THE DECODE STUDY GROUP-EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999, 354:617–621
  14. LANDGRAF R, BILO HJG. Repaglinide vs glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. 57th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Boston, USA, 1997
  15. HANEFELD M, DICKINSON S, BOUTER KP, GUITARD C. Rapid and short acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000, 23:202–207
  16. OWENS DR, ISMAIL I, LUZIO SD, BAYER T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23:518–523
  17. WHITELAW DC, CLARK PM, SMITH JM, NATTRASS M. Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000, 17:225–229
-