

© Borgis

Jak pokonać „słodki” problem... czyli nowe metody leczenia cukrzycy

Dorota Dziuban¹, *Paweł Kowalczyk², Maciej Filocha²¹Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Zakład Biologii Molekularnej, Warszawa

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Piotr Zielenkiewicz

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Barbara Tudek

²Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego

Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa

Dyrektor Centrum: prof. dr hab. Marek Niezgódka

HOW TO OVERCOME A “SWEET” PROBLEM... THE NEW METHODS IN TREATMENT OF DIABETES

Summary

About diabetes has been written hundreds of articles, but to her treatment was successful requires a comprehensive approach. Ability proper combination of nutrition education including diet and exercise along with medication is the only appropriate way of giving chances to the correct patient's glycemic control. It was found that non-pharmacological treatment is equally important as pharmacotherapy. Sometimes, in the early stages of type 2 diabetes, diet and exercise are sufficient to control blood glucose levels without the use of oral therapy or insulin. Only after a few years, when resources are depleted of endogenous insulin, you must enter pharmacotherapy. The primary objective of all types of type 1 and type 2 diabetes is to achieve blood sugar levels close to normal. Appropriate use of therapy depends on the type of diagnosed diabetes. In type 1 diabetes treatment is the only way to use insulin because underlying this disease is an absolute deficiency of insulin. In type 2 diabetes drugs are used initially to lower insulin resistance, improving its operation and increasing the secretion of insulin from the pancreas. Recently, it is also complex, which in addition to treatment medications lowering blood sugar levels also cause a corresponding reduction of hypertension (including accelerating the development of hyperinsulinemia, atherosclerosis, heart attack or stroke), and lipid disorders.

Key words: diabetes type 1 and 2, hyperglycemia, glycemia, insulin resistance, diabetes drugs

CUKRZYCA

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną o zróżnicowanym podłożu. Cukrzyca typu 1 jest spowodowana defektem wydzielania insuliny z trzustki do organizmu, w wyniku czego komórki czują „głód insulinowy”. W typie 2 cukrzycy występuje insulinooporność, czyli insulina jest wydzielana prawidłowo, jednakże brak jest receptorów komórkowych, które „otwierałyby” komórkę na przyjęcie insuliny. Tzw. inne określone typy cukrzycy są zbiorem chorób, które przyczyniają się do rozwoju cukrzycy. Należą tu m.in. defekty genetyczne czynności komórek, działania insuliny, endokrynopatie, cukrzyca wywołana przez leki itp. Poza tym jako oddzielny typ cukrzycy sklasyfikowana została cukrzyca ciężarnych. Może trwać tylko przez okres ciąży, ale może również przerodzić się w regularną cukrzycę.

Ponieważ choroba ma niejednolite podłoże i przebieg, terapia również jest niejednolita. Niestety do dnia dzisiejszego nie jesteśmy w stanie chorego wyleczyć całkowicie z cukrzycy, ale odpowiednią terapią oraz dietą jesteśmy w stanie znacznie poprawić jakość życia cukrzyka.

LECZENIE

Najważniejszym elementem terapii jest stała kontrola glikemii przez chorego. Tylko wyregulowany poziom cukru i unikanie drastycznych zmian jego poziomu w krótkim czasie może przyczynić się do skutecznej terapii farmakologicznej i uniknięcia dalszych powikłań.

Jest wiele **leków przeciwcukrzycowych** o różnych mechanizmach działania. Są to pochodne biguanidu, sulfonylomocznika, glinidy, leki hamujące alfa-glukozydazę oraz insulina. Co ważne, leki doustne są stosowane tylko u chorych na cukrzycę typu 2.

Farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2 ma na celu pobudzenie komórek trzustki do syntezy większej ilości insuliny (przełamanie insulinooporności), uwrażliwienie tkanek na działanie tego hormonu lub zmniejszenie ilości cukrów wchłanianych w jelitach.

Leki te regulują i wpływają na wydzielanie insuliny przez trzustkę, mogą więc działać tylko wtedy, gdy insulina, choć w małej ilości, jest produkowana. W cukrzycy typu 1 natomiast występuje absolutny brak insuliny, więc leki te nie mogą być przyjmowane.

POCHODNE BIGUANIDU

Są one grupą leków, które stosowane są m.in. w leczeniu cukrzycy typu 2 i malarii (Prokwanił). Obecnie zastosowanie w leczeniu cukrzycy znajduje jedynie metformina, sprzedawana jako lek o różnych nazwach handlowych, gdyż fenformina i buformina z uwagi na istotne efekty uboczne zostały wycofane z rynku. Mechanizm działania tych leków polega na uwrażliwianiu komórek na działanie insuliny poprzez zmniejszenie syntezy ATP w wielu komórkach, co skutkuje hamowaniem glukoneogenezy w komórkach wątrobowych, wzrostem obwodowej beztlenowej glikolizy oraz zahamowaniem lipolizy, co skutkuje obniżeniem poziomu glukozy i lipidów we krwi oraz obniżeniem masy ciała. Ze względu na jej korzystne właściwości, leczenie cukrzycy zaczyna się przeważnie właśnie od metforminy. W zależności od potrzeby, dołączane są kolejne leki z grupy biguanidów.

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Leki należące do tej grupy znajdują zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz cukrzycy noworodkowej. Do tej grupy należy wiele leków, które mają za zadanie nie tylko działać hipoglikemizująco (działanie trzustkowe i pozatrzustkowe), ale również plejotropowo (wzrost wagi ciała, wpływ na powstanie powikłań mikro- i makroangiopatycznych) (18).

Choć znanych jest wiele pochodnych sulfonylomocznika, to w praktyce lekarskiej wykorzystuje się głównie: Gliklazyd, Glikwidon, Glimepiryd i Glipizyd.

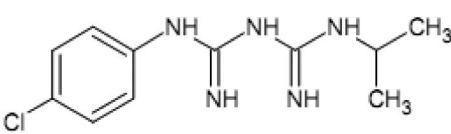
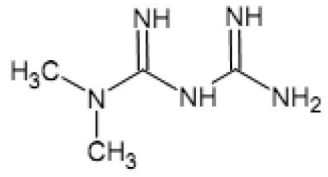
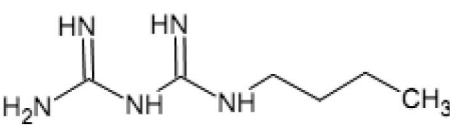
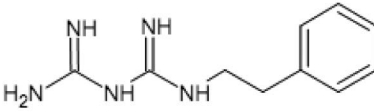
Leki te charakteryzują się tym, iż pobudzają one komórki **trzustki** do wzmożonej produkcji insuliny, adekwatnie do potrzeb. Dzieje się tak, ponieważ pochodne sulfonylomocznika są lekami pobudzającymi produkcję insuliny, wiążąc się z receptorem SUR1 zlokalizowanym w trzustce. Po związaniu się cząsteczki leku z receptorem SUR1 dochodzi do zamknięcia kanałów błonowych i zmiany stężenia jonów K^+ i Ca^{2+} . Zamknięcie tych kanałów depolaryzuje błonę komórkową komórek β , co z kolei prowadzi do otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórki. Dochodzi w ten sposób do uwolnienia insuliny na drodze egzocytozy. Prowadzi to do aktywacji kalmoduliny. To prowadzi do aktywacji kaskady kinaz oraz przyłączenia ziarnistości z insuliną, a te do monofilamentów komórkowych. Prowadzi to do powolnego przemieszczania się cząsteczek insuliny na zewnątrz komórki, a następnie wyrzucenia jej poza trzustkę. Bardzo ważne jest „zmuszanie” trzustki do pracy, ponieważ każdy dzień **hiperglikemii** jest systematycznym niszczeniem wrażliwych narządów: oczu, nerek, nerwów, naczyń itd. Dlatego normalizacja glikemii to punkt nr 1 w terapii (3, 4).

Działanie pozatrzustkowe pochodnych sulfonylomocznika polega na obniżeniu wątrobowej produkcji glukozy, podwyższeniu glikogenu w wątrobie itp.

CHARAKTERYSTYKA LEKÓW

W tabeli 1 przedstawiono wzory strukturalne pochodnych sulfonylomocznika. **Gliklazyd** jest lekiem

Tabela 1. Przykładowe biguanidy.

Prokwanił (lek przeciwmalaryczny)	
Metformina	
Buformina	
Fenformina	

stymulującym wydzielanie insuliny z komórek trzustki. Hamuje on uwalnianie glukozy z wątroby. Wykazuje także działanie przeciwzakrzepowe. **Glikwidon** jest lekiem o szybkim wchłanianiu się z przewodu pokarmowego. Maksimum jego działania następuje po 2-3 godzinach od podania. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 1,3-1,5 godziny. Glikwidon w 98% wiąże się z białkami osocza (5, 6). **Glimepiryd**, podobnie jak inne pochodne sulfonilomocznika, stymuluje wydzielanie insuliny poprzez blokowanie w błonie komórek β trzustki kanałów potasowych zależnych od ATP. Działanie blokujące kanały potasowe zależne od ATP w komórkach β trzustki wynika z odwracalnego wiązania się glimepirydu z receptorami związanymi z tymi właśnie kanałami. Miejsce wiązania glimepirydu jest jednak inne od tego,

jakie zajmują pozostałe pochodne sulfonilomocznika (tab. 2). Po drugie zaś, lek ten działa pozatrzustkowo, m.in. poprzez zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz zapobiega nadmiernemu wychwytowi tego hormonu przez wątrobę. Wychwytywanie glukozy przez obwodową tkankę mięśniową i tłuszczową odbywa się za pomocą specjalnych białek transportujących, umiejscowionych na błonie komórkowej. Glimepiryd zwiększa liczbę aktywnych białek transportujących, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego wychwytu glukozy. Glimepiryd wpływa również na zwiększenie aktywności fosfolipidazy C, specyficznego enzymu dla glikozylofosfatydyloinozytolu, skorelowanego z lipogenezą i glikogenezą prowokowaną przez lek w komórkach mięśniowych i tłuszczowych. Glimepiryd zatrzymuje w

Tabela 2. Pochodne sulfonilomocznika.

Gliklazyd	
Glikwidon	
Glimepiryd	
Glipizyd	
Repaglinid	

wątrobie wytwarzanie glukozy – lek zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego fruktozo-2,6-bisfosforanu, hamując tym samym glukogenezę. Nieregularne spożywanie posiłków może doprowadzić podczas leczenia glimepirydem do wystąpienia hipoglikemii. Nie należy przekraczać dziennej dawki leku 6 mg (7-10). Z przewodu pokarmowego lek wchłania się całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 2,5 h od momentu podania. Pokarm nie wpływa na stężenie terapeutyczne leku, może jednak wydłużać czas jego wchłaniania. W ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Lek przenika przez barierę krew-łożysko i do mleka matki. Średni okres półtrwania glimepirydu wynosi 5-8 h. Lek jest metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450 (głównym enzymem jest CYP2C9). Wydalany w większości z moczem (58%), wyłącznie w postaci metabolitów. Lek ten znany jest pod kilkoma nazwami handlowymi w postaci tabletek:

- *Antidiab* – tabletki 0,005 g,
- *Glibenese GITS* – tabletki o przedłużonym uwalnianiu 0,005 g, 0,01 g,
- *Glipizide BP* – tabletki 0,005 g,
- *Minidiab* – tabletki 0,005 g.

Glinidy są grupą leków, których przedstawicielem jest **Repaglinid**. Jego mechanizm jest zbliżony do innych leków z grupy sulfonilomocznika, jednak repaglinid działa szybciej, ale krócej, jest więc stosowany bezpośrednio wraz z posiłkami. Ze względu na swoje „łagodzone” właściwości jest stosowany głównie w łagodnych postaciach cukrzycy (11, 12).

LEKI HAMUJĄCE ALFA-GLUKOZYDAZĘ

Są to leki doustne, których działanie polega na kompetycyjnym łączeniu się z rąbkami szczoteczkowym jelita i opóźnieniu trawienia węglowodanów. Prowadzi to do

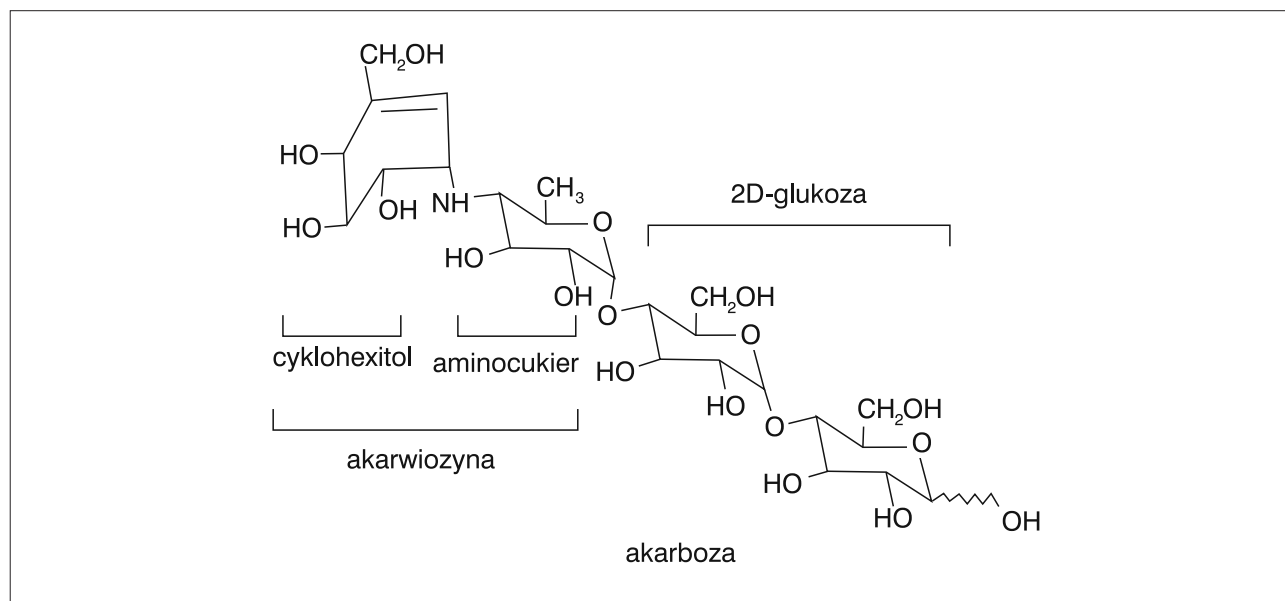
rozłożenia w czasie trawionych monosacharydów, co rzutuje na tym, że nie ma gwałtownej hiperglikemii poposiłkowej (19). Do grupy tych leków należą m.in. Akarboza, Miglitol, Emiglitat, Wogliboza.

Akarboza jest substancją blokującą enzym α -glukozydazę (glukomylazę, sacharazę, maltazę, izomaltazę) występującą w lekach diabetologicznych. Blokuje ona enzymy jelitowe przekształcające węglowodany złożone w proste, a tym samym powoduje spadek poziomu cukru po posiłku, obniża insulinooporność, zmniejsza poziom insuliny, zwiększa asymilację glukozy oraz powoduje spadek glikemii na czczo. Wydalana jest ona z kałem oraz w małym stopniu wiązana przez białka osocza, a następnie wydalana przez nerki z moczem. Nie przyczynia się do powstania hiperinsulinemii i niedocukrzenia. Zmniejsza stężenie cholesterolu oraz triglicerydów, przeciwdziała gromadzeniu się tłuszczów w narządach (13, 14). Akarboza stosowana jest w leczeniu cukrzycy typu 2, dopuszcza się też jej przyjmowanie u cukrzycy typu 1. Stosowana w monoterapii lub leczeniu skojarzonym (razem z insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika). Powinna być przyjmowana przed spożyciem posiłku. Wskazana jest w przypadkach z występowaniem znacznej nadwagi i podwyższonym stężeniem lipidów we krwi (ryc. 1).

INSULINA

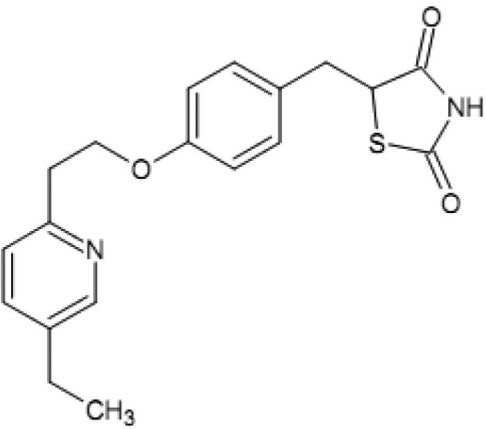
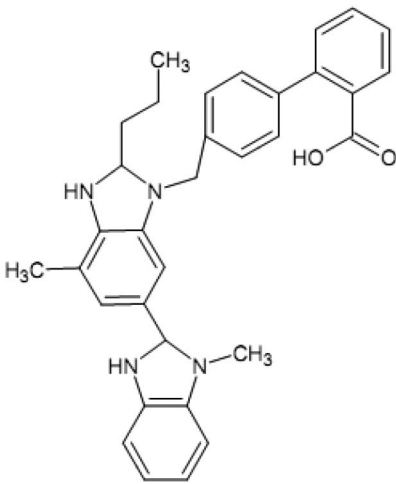
Jest podstawowym (praktycznie jedynym) lekiem w terapii cukrzycy typu I, a także ostatecznym rozwiązaniem u pacjentów z **cukrzycą typu II**, których nie udaje się leczyć lekami doustnymi. Mnogość form i preparatów insuliny oraz metod leczenia powoduje, że każdy pacjent może mieć dobrze dobraną insulinę. Wyróżniamy tu m.in.:

- analogi szybko działające (Lis Pro, Aspart, Glulisine),
- insuliny krótko działające (Regular),



Ryc. 1. Akarboza – wzór strukturalny.

Tabela 3. Wzory glitazonów.

Pioglitazon	Telmisartan
	

- insuliny o pośrednim czasie działania (NPH),
- insuliny długo działające (niestosowane w Polsce),
- analog długo działający (Detemir),
- analog bezszczytowy (Glargine),
- mieszanki insulinowe (NPH- regular), mieszanki analogowe (NPH z Lis Pro) (15, 20).

GLITAZONY

Leki te są zwane „uwrażliwiaczmi” na insulinę – zwiększają działanie insuliny w tkance mięśniowej i tłuszczowej poprzez aktywację receptorów PPAR-y na przykładzie telmisartanu i pioglitazonu (tab. 3). Receptory PPAR-y są jednym z podtypów receptorów aktywowanych przez czynniki wywołujące proliferację peroksysomów (PPAR). Zalicza się je do nadrodziny jądrowych receptorów steroidowych, będących ligandozależnymi czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi ekspresję genów. Receptory PPAR-y znajdują się w wielu narządach (serce, wątroba, nerki, szpik kostny, trzustka, jelito cienkie i grube) i mają swój udział w szerokiej gamie zapalnych przemian wewnątrzkomórkowych. W zależności od obecności stymulujących je ligandów, proces zapalny rozwija się lub ulega wyhamowaniu. Poprawiają transport glukozy do komórek oraz metabolizm lipidów. Efektem tego jest zmniejszenie insulinooporności, spadek cukru i poprawa parametrów gospodarki lipidowej. Stosowane w terapii cukrzycy typu 2. Jednakże dane literaturowe wskazują na niezbyt korzystny wpływ tej grupy leków w postaci skutków ubocznych, takich jak: wysokie ryzyko zawału mięśnia sercowego, nasilenie objawów niewydolności krążenia czy osteoporozy. Dlatego przed wprowadzeniem do terapii u chorych na cukrzycę tej grupy leków należy ściśle ocenić ewentualne przeciwwskazania (uszkodzenie serca, osteoporoza) (16, 17).

Jak wspomniano na początku cukrzyca jest chorobą, której nie da się wyleczyć, ale można poprawić jakość życia chorego poprzez odpowiedni wybór terapii. Jednak terapia farmakologiczna byłaby nieskuteczna, gdyby pacjent nie stosował się do zaleceń diabetologa oraz nie kontrolował swojej wagi oraz poziomu glikemii. Wszystkie elementy razem brane pod uwagę dają oczekiwane rezultaty, czyli normalne życie chorego. □

Piśmiennictwo

1. Borodako A: Klasyfikacja i rozpoznanie cukrzycy. *Terapia* 2007; (193): 6-11.
2. Kozek E: Zasady leczenia cukrzycy typu 2. *Terapia* 2007; (193): 21-27.
3. Rekomendacje prewencji, diagnostyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą. *Przegląd Kardiologiczny* 2008; 3/2, 87-94.
4. Skupień J, Melecki M: Rozbudowywanie podziału cukrzycy – nowe podtypy i możliwości leczenia. *Diabetologia praktyczna* 2007; 8:1: 1-12.
5. Szostak W, Cichocka A, Szostak-Węgierek D: Leczenie nefarmakologiczne cukrzycy. [W:] Sieradzki J: *Cukrzyca. Via Medica*, Gdańsk 2006; 396-411.
6. Dudzińska M, Tarach JS, Nowakowski A: Bariery przed wdrożeniem insulinoterapii w cukrzycy typu 2. *Diabetologia na co dzień* 2011; 2 (23): 27-29.
7. Witkowski D: Postępy w leczeniu cukrzycy typu 1. *Standardy Medyczne. Pediatria* 2010; 3 (7): 449-445.
8. Barańska M, Skrzętkowicz J: Perspektywy terapii genowej. *Wiadomości Lekarskie* 2007; 60, 305-311.
9. Griephan K: *Leksykon zdrowia*. München: Econ Ullstein List GmbH 1998; 1-495.
10. Barrett TG: Mitochondrial diabetes. DIDMOAD and other inherited diabetes syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Me.* 2001; 325-43.
11. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T et al.: Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 1984; 1083-6.
12. Virtanen S, Knip M: Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003; 1053-67.
13. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 393-403.
14. Gerstein H, Yusuf S, Bosch J et al.: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 1096-105.
15. Abudula R, Jeppesen PB, Rolfsen SE

et al.: Rebaudioside a potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. *Metabolism* 2004; 53 (10): 1378-81. **16.** Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR et al.: Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K⁺-channel activity. *Metabolism*

2000; 49 (2): 208-14. **17.** Chatsudthipong V, Muanprasat C: Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther* 2009; 121 (1): 41-54. **18.** Kutra B: Zastosowanie pochodnych sulfonylomocznika. *Terapia* 5/2007; 28-32. **19.** Sieradzki J: Inhibitory alfa-glukozydaz. *Terapia* 5/2007; 35-40. **20.** Sieradzki J: Współczesna insulinoterapia. *Terapia* 5/2007; 46-52.

nadesłano: 09.08.2011

zaakceptowano do druku: 26.08.2011

Adres do korespondencji:

**Paweł Kowalczyk*

ICMMiK, Uniwersytet Warszawski

ul. Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa

tel.: 728 864 717

e-mail: pawelk@ibb.waw.pl