

## Αντιδιαβητικά δισκία

Ιατρικά Χρονικά Β.Δ Ελλάδος  
Τόμος 3 - Τεύχος 1 - 2003: 103-105

**Δρ. Χρήστος Παπαδημητρίου**  
**Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος**

Ο τύπου 2 σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.2) αποτελεί διογκούμενο μείζον πρόβλημα δημοσίας υγείας σε όλον σχεδόν τον κόσμο και στην Ελλάδα. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην γήρανση του πληθυσμού κυρίως όμως στην αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας. Τό μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης του Σ.Δ.2 παρατηρείται στην ομάδα ατόμων ηλικίας από 30 έως 39 ετών.

Οι ασθενείς με Σ.Δ.2 παρουσιάζουν την ίδια συχνότητα μικροαγγειοπάθειας με τον Σ.Δ.1 για το ίδιο χρονικό διάστημα πάθησης και το ίδιο επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου\_1\_Το ποσοστό μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών είναι σημαντικά υψηλότερο στον Σ.Δ.2 και ευθύνεται για άνω του 70% των θανάτων σε αυτήν την ομάδα των ασθενών.

Ο Σ.Δ.2 μειώνει σημαντικά την διάρκεια της ζωής, αυξάνει τις ιατρικές δαπάνες και επιδεινώνει την ποιότητα της ζωής.

### Παθοφυσιολογικοί παράγοντες

Θα χρειασθεί χρόνος για να υπάρξει πρόοδος στο θέμα της πρόληψης του Σ.Δ.2. Όμως έχει ήδη υπάρξει πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και τον χαρακτηρισμό της φυσικής της ιστορίας. Αυτή η κατανόηση έχει συνδράμει στην ανάπτυξη παρεμβάσεων οι οποίες σκοπό έχουν την μείωση των επιπλοκών κυρίως των αγγειακών, με την χρήση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και τα ανθυπερτασικά για αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης κάτω από 130/80 mmHg. Επίσης τά τελευταία χρόνια έχουν κυκλοφορήσει πολλά φάρμακα τά οποία μειώνουν τά επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

Ο Σ.Δ.2 δεν είναι μία απλή ομοιογενής νόσος και έτσι ακόμη και η πλέον απλουστευτική αναφορά στην παθοφυσιολογία της πρέπει νά περιλάβει τουλάχιστον τα δύο σκέλη εκ των οποίων το ένα θα αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη και το άλλο την ελαττωματική έκκρισή της. Συνήθως υφίσταται ο συνδυασμός των δύο. 2. Στα περισσότερα περιστατικά Σ.Δ.2 η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να προηγείται των εμφανών διαταραχών της έκκρισής της. Στην πραγματικότητα μπορεί να είναι αλληλένδετοι οι δύο παράγοντες. Όμως και γενετικοί παράγοντες προδιαθέτουν σε αμφότερες τις διαταραχές με αποτέλεσμα την ποικιλία της κλινικής εικόνας του διαβήτου. Ασχέτως των ανωτέρω πρωταρχικός στόχος του ιατρού είναι η μείωση της υπεργλυκαιμίας με οιοδήποτε μέσον.

Η μελέτη UKPDS επεβεβαίωσε την σχέση υπεργλυκαιμίας και επιπλοκών στον Σ.Δ.2 όπως είχε πράξει προηγουμένως το ίδιο η DCCT για τον Σ.Δ.1. Για κάθε εκατοστιαία μείωση της HbA1c υπάρχει μία μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 30% με 35%. 3\_Θεραπευτικές επιλογές

Τά επίπεδα σακχάρου εξαρτώνται από την

ισορροπία μεταξύ λήψης υδατανθράκων μέ τά χαρακτηριστικά της απορρόφησής τους ,από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης ,από την έκκριση της ινσουλίνης και την μέσω αυτής πρόσληψη της γλυκόζης από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς.Όσο ανακαλύπτονται καινούργιες κατηγορίες αντιδιαβητικών per os φαρμάκων ο κλινικός ιατρός αντιμετωπίζει την πρόκληση να τα χρησιμοποιήσει με τον πλέον αποτελεσματικό τρόπο για να έχει αφ'ενός μέν τον καλλίτερο έλεγχο του σακχάρου αίματος αφ'ετέρου δέ το βέλτιστο συνολικό τελικό αποτέλεσμα.

### Σουλφονουλορίες

Με αυτές υπάρχει η μεγαλύτερη εμπειρία. Ιεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης εν μέρει με τρόπο εξαρτώμενο από τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.Σέ μικρότερο βαθμό αυξάνουν την ευαισθησία των μυών στην δράση της ινσουλίνης. Εμφανίζουν διαφορές μεταξύ τους ως προς τον χρόνο δράσης , την αποβολή τους από τον οργανισμό και την συχνότητα πρόκλησης υπογλυκαιμίας.

Η μείζων παρενέργειά τους είναι η υπογλυκαιμία κυρίως σε όσους διατηρούν αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου είτε ασκούνται έντονα σε ακατάστατες ώρες είτε καθυστερούν στην λήψη των γευμάτων ή ακόμη τά παραλείπουν.

Η UKPDS έδειξε ότι ήτο αβάσιμη η ανησυχία ότι οι σουλφονουλορίες ευθύνονται για μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.Η χρήση τους παρουσιάζει μία σημαντική, λιγώτερο όμως εκσεσημασμένη ευεργετική δράση όσον αφορά την μακροαγγειοπάθεια σε σχέση με την μικροαγγειοπάθεια. (3,4)

### Βραχείας δράσης εκκριταγωγά

Δύο εκκριταγωγά ινσουλίνης, η ρεπαγλινίδη και η μεγλιπινίδη, χαρακτηριζόμενα από ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια δράσης έχουν κυκλοφορήσει.Η αντιγλυκαιμική τους δράση είναι πλέον εκσεσημασμένη επί των μεταγευματικών εξάρσεων της γλυκόζης , μικρότερη στα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης.Διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας ως αντίδραση στα ηυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος όπως συμβαίνει μετά από ένα γεύμα.Η ρεπαγλινίδη έχει αποτελεσματικότητα παρομοία με αυτήν των σουλφονουλοριών.Δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς από αυτούς των σουλφονουλοριών.Λαμβάνονται 15 λεπτά προ του γεύματος.

Είναι ιδιαίτερα χρήσιμα όταν επιδιώκουμε την μείωση των μεταγευματικών σακχάρων του αίματος.Λαμβάνονται μόνον με τά γεύματα και έτσι αποφεύγεται η υπογλυκαιμία επί παραλήψεως ενός γεύματος.Παρ'όλα αυτά η υπογλυκαιμία αποτελεί την σημαντικώτερη παρενέργειά τους.Έχουν υψηλό κόστος.

### Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Η ακαρβόζη και η μιγλιτόλη καθυστερούν την

απορρόφηση των υδατανθράκων και μειώνουν τις μεταγευματικές εξάρσεις της γλυκόζης.Δέν μειώνουν σημαντικά την HbA1c. Προκαλούν αέρια ,μετεωρισμό, διάρροια.

### Μετφορμίνη

Είναι εξ'ίσου αποτελεσματική με τις σουλφονουλορίες .Έχει την μοναδική ιδιότητα να μειώνει την αύξηση βάρους που παρατηρείται με την βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης.Αυτό το πλεονέκτημα παρατηρείται είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμένη θεραπεία. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.Μειώνει την νεογλυκογένεση και την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία του ήπατος. Αυξάνει ελαφρώς την ευαισθησία του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη .

Η χρήση της μετφορμίνης σε παχύσαρκους ασθενείς στην μελέτη UKPDS κατέδειξε μία εξόχως ευεργετική δράση όσον αφορά την μακροαγγειοπάθεια σε τέτοιους ασθενείς και υπήρξε μία στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. (5) Εάν ληφθεί υπ'όψιν ότι η πλειονότης των διαβητικών τύπου 2 είναι παχύσαρκοι το όφελος από την χρήση της μετφορμίνης είναι προφανές.

Περισσότεροι του 30% των ασθενών εμφανίζουν αρχικά ναυτία ,δυσφορία κατά την κοιλιακή χώρα η διάρροια με την χρήση της μετφορμίνης. Με την συνέχιση της θεραπείας τα συμπτώματα υποχωρούν.Μερικοί υπερήλικες εμφανίζουν υπερβολικά μεγάλη απώλεια βάρους.

Η γαλακτική οξέωση αποτελεί σπάνια αλλά δυνητικώς θανατηφόρο παρενέργεια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι λαμβάνουν μετφορμίνη. Η χορήγησή αυτής επίσης αντεδεικνύεται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε σημαντική βλάβη του ήπατος.Η χορήγησή της πρέπει να διακόπτεται προσωρινά όταν χορηγούνται παρεντερικώς σκιαγραφικές ουσίες λόγω του κινδύνου πρόκλησης νεφρικής βλάβης.Χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση σε άτομα άνω των 80 ετών λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.

### Γλιταζόνες

Η πιογλιταζόνη και η ροζιγλιταζόνη ανήκουν στις θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες Συνδέονται και εναρτοποιούν τους PPAR-γ ενδοκυτταρίους υποδοχείς .Το πλέον εμφανές αποτέλεσμα είναι η βελτιωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μύς λόγω μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη.Αυτή οφείλεται εν μέρει στην ιδιότητα των γλιταζόνων να μειώνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο αίμα.Σε μικρότερο βαθμό καταστέλουν την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυτή καθ'εαυτή, όπως διαπιστώνεται από τα ηυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα επί νηστείας, άνεξάρτητα των άλλων ευρημάτων τα οποία τήγ χαρακτηρίζουν όπως η υπεργλυκαιμία, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για

ισχαιμική καρδιοπάθεια. (6) Οι γλιταζόνες σε αρκετούς ασθενείς με ημξημμένη αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν μία άκρως θεαματική μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση τους είναι δυνατόν να μειώσει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. (7) Έχει δειχθεί ότι έχουν μία τάση να μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις για μείωση του δείκτη πάχους έσω και μέσου χιτώνος μετά από αγγειοπλαστική. Μειώνουν τα επίπεδα PAI-1 και των μικρών πυκνών LDL λιποπρωτεϊνών. Αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-C. Η μείωση των επιπέδων του σακχάρου είναι προοδευτική σε μία περίοδο 16 εβδομάδων. Δεν αντεδεικνύονται στην νεφρική ανεπάρκεια και η κύρια παρενέργεια τους είναι το οίδημα και η αύξηση του βάρους. Η τελευταία οφείλεται σε αύξηση του υποδόριου λίπους παρά του ενδοπεριτοναϊκού λίπους το οποίο θα ηύξανε την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως και η αλληλένδετη με αυτό κεντρικού τύπου ανδροειδής παχυσαρκία με εναπόθεση λίπους στα σπλάχνα. Αντίθετα το υποδόριο λίπος δεν αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η τοξικότης επί τού ήπατος φαίνεται ότι είναι σπανία. Πάντως τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να ελέγχονται ανά δίμηνο κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας. Οι οδηγίες για μετά είναι ασαφείς. Είναι τα πλέον ακριβά φάρμακα.

#### Συνδυασμένη θεραπεία

Όπως είχε παρατηρηθεί από πολλών ετών και επεβεβαιώθη από την UKPDS η αρχική χρήση ενός μόνον φαρμάκου αποτυγχάνει στον επ'αόριστον έλεγχο του σακχάρου αίματος. (8) Μόνον το έν τρίτον των ασθενών είχαν καλό έλεγχο μετά από 6 χρόνια μονοθεραπείας. Έτσι καθίσταται αναγκαία η προσθήκη ενός δευτέρου φαρμάκου στην από του στόματος θεραπεία. Στην περίπτωση ύπαρξης μεγάλου βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη ο καλλίτερος συνδυασμός μπορεί να είναι αυτός της μετφορμίνης με μία γλιταζόνη. Για μεγίστη μείωση της γλυκόζης ο συνδυασμός ενός εκκριταγωγού ινσουλίνης με μετφορμίνη είναι επιθυμητός.

Η μετφορμίνη αντικαθίσταται από γλιταζόνες σε νεφρική ανεπάρκεια. Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης μπορούν να συνδυασθούν με άλλου είδους αντιδιαβητικά δισκία για μικρή επιπρόσθετη μείωση του μεταγευματικού σακχάρου αίματος.

Η χρησιμοποίηση συνδυασμών αντιδιαβητικών φαρμάκων γίνεται ολοένα πιά δημοφιλής πριν από την τελική κατάληξη, την ινσουλινοθεραπεία.

Είναι δυνατόν να συνδυάσει κανείς μία βραδυνή δόση ινσουλίνης με την λήψη συνδυασμού δισκίων κατά την διάρκεια της ημέρας. Σε αυτήν την περίπτωση χρησιμοποιούμε και μετφορμίνη διότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης και μειώνει την αύξηση βάρους που παρατηρείται με την χρήση της ινσουλίνης.

#### Γενικές οδηγίες

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας του Σ.Δ.2 είναι η μείωση της HbA1c σε 7 % η λιγότερο. Εάν η

HbA1c είναι πάνω από 9 % τότε ασφαλώς δεν επαρκεί ενός είδους αντιδιαβητικό φάρμακο και απαιτείται η προσθήκη άλλου με διαφορετικό τρόπο δράσης. Εάν η HbA1c δεν διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα η αντικατάσταση ενός είδους μονοθεραπείας από άλλου είδους μονοθεραπεία με φάρμακο της ίδιας η διαφορετικής κατηγορίας δεν επαρκεί και χρειάζεται ο συνδυασμός φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών.

#### Συμπέρασμα

Ο Σ.Δ.2 τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις. Η διαρκής εισροή νεότερων δεδομένων καταδεικνύει την μεγάλη σημασία του ελέγχου της υπεργλυκαιμίας για να μειωθούν οι επιπλοκές, η επιδείνωση της ποιότητας της ζωής και το οικονομικό κόστος το οποίο συνεπάγεται ο Σ.Δ.2. Οι επιλογές της φαρμακευτικής παρέμβασης έχουν αυξηθεί θεαματικά τα τελευταία 6 χρόνια και θα συνεχίσουν να αυξάνονται. Η πρόκληση για τον κλινικό ιατρό είναι το να χρησιμοποιήσει τα φάρμακα αυτά σε ένα προοδευτικό σχήμα που θα συνδυάζει το μέγιστο αποτέλεσμα με τις λιγότερες παρενέργειες.

#### Βιβλιογραφία

- 1) American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care* 1998;21(2):296-309
- 2) Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non insulin dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. N.Eng.J.M.* 1996;334(12):777-83
- 3) Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY *BMJ* 2000;321(7258):405-412
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65
- 6) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N.Engl.J.Med.* 1990;334:952-957
- 7) Parulkar AA, Pendergrass MI, Granda-Ayala R, et al. Nonhypoglycaemic effects of thiazolidinediones. *Ann. Intern. Med.* 2001;134(1):61-71
- 8) Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. (UKPDS 49) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *JAMA* 1999;281(21):2005-12