

Lawrence S. Cozma, Stephen D. Luzio, Gareth J. Dunseath,  
Kirsten W. Langendorf, Thomas Pieber, David R. Owens

# Porównanie wpływu trzech leków insulintropowych na stężenie insuliny w surowicy po zwykłym posiłku

Comparison of the effects of three insulintropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 8, 1271–1276

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Porównanie działania repaglinidu, glipizydu i glibenklamidu na wydzielanie insuliny i glukozy po posiłku próbnym zawierającym 500 kcal.

**MATERIAŁ I METODY.** Do krzyżowej, randomizowanej, podwójnie ślepej próby zakwalifikowano 12 pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2 (średnia wartość HbA<sub>1c</sub> 6,1%) oraz 12 osób jako grupę kontrolną. Chory losowo otrzymali placebo, 2 mg repaglinidu, 5 mg glipizydu i 5 mg glibenklamidu. Leki podawano po wzorcowym posiłku próbnym, zawierającym 500 kcal. Badania kolejnych leków wykonywano po okresie wydalania poprzedniego z organizmu (7–12 dni).

**WYNIKI.** Wszystkie trzy leki miały jednakowy wpływ na całkowite posiłkowe wydzielanie insuliny (pole pod krzywą [AUC, *area under the curve*] –15–240 min). Zauważono jednak wyraźne różnice we wczesnym wydzielaniu insuliny (AUC –15–30 min): u badanych bez cukrzycy zarówno repaglinid, jak i glipizyd zwiększały wydzielanie insuliny odpowiednio o około 61 i 34% w porównaniu z placebo. Wśród chorych na cukrzycę różnica ta wynosiła odpowiednio 37 i 47%. W obu grupach stwierdzono istotną różnicę między glipizydem a glibenklamidem, natomiast repaglinid

był skuteczniejszy niż glibenklamid tylko wśród zdrowych pacjentów bez cukrzycy. Wszystkie leki skutecznie obniżały całkowite stężenie glukozy AUC u chorych na cukrzycę i bez niej. Jednak wśród badanych bez cukrzycy repaglinid okazał się znacznie skuteczniejszy niż glibenklamid. Różnicy takiej nie stwierdzono u chorych na cukrzycę, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie insulinooporności w tej grupie.

**WNIOSKI.** Repaglinid i glipizyd, ale nie glibenklamid, znacząco poprawiły wczesne wydzielanie insuliny po standardowym posiłku, zarówno wśród badanych bez cukrzycy, jak i wśród chorych na cukrzycę z zachowaną funkcją komórek  $\beta$  trzustki.

**Słowa kluczowe:** wczesna faza wydzielania insuliny, leki insulintropowe

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** To compare the effects of repaglinide, glipizide, and glibenclamide on insulin secretion and postprandial glucose after a single standard 500-kcal test meal.

**MATERIAL AND METHODS.** A total of 12 type 2 diabetic patients with early diabetes (mean HbA<sub>1c</sub> of 6.1%) and 12 matched control subjects were enrolled in this randomized, double-blind, crossover trial. Subjects received placebo, 2 mg repaglinide, 5 mg glipizide, and 5 mg glibenclamide in a random fashion during the trial. Administration of each drug was followed by a single standard 500-kcal test meal.

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc.  
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 245–253  
Tłumaczenie: lek. Agnieszka Biegańska  
Wydanie polskie: Via Medica

A washout period of 7–12 days existed between the four study visits.

**RESULTS.** All three drugs were equally effective on the total prandial insulin secretion (area under the curve [AUC] –15 to 240 min). However, clear differences were noted in the early insulin secretion (AUC –15 to 30 min); both repaglinide and glipizide increased secretion in nondiabetic subjects by ~61 and 34%, respectively, compared with placebo. In the diabetic patients, the difference versus placebo was 37 and 47%, respectively. The difference between glipizide and glibenclamide reached significance in both groups of subjects, whereas repaglinide was more effective than glibenclamide only in the healthy nondiabetic subject group. All three drugs were effective in decreasing total glucose AUC in the nondiabetic and diabetic population. In the nondiabetic subjects, however, repaglinide was significantly more effective than glibenclamide. The differences disappeared in the diabetic subjects, probably as a result of increased prevalence of insulin resistance in this group.

**CONCLUSIONS.** Repaglinide and glipizide but not glibenclamide significantly enhanced the early insulin secretion in both nondiabetic and diabetic subjects with preserved  $\beta$ -cell function after a single standard meal.

**Key words:** early insulin secretion, insulinotropic drugs

Choroba układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) jest główną przyczyną chorobowości i umieralności w cukrzycy typu 2 [1]. Klasyfikacyjne czynniki ryzyka, takie jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, podwyższony LDL i obniżony HDL ze wzrostem triglicerydów [2] tłumaczą wzrost ryzyka wystąpienia CVD dochodzący do 50% [3]. W przebiegu cukrzycy wcześniej dochodzi do dysfunkcji śródbłonna [4], co wpływa na rozwój miażdżycy. W stanach przedcukrzycowych, insulinooporność i cechy z nią związane w największym stopniu determinują nieprawidłową funkcję śródbłonna [5]. Jednak wykazano, że zarówno przewlekła [6], jak i ostra hiperglikemia [7] pogarszają funkcję śródbłonna.

W ostatnich badaniach prospektywnych próbowano oszacować niezależne skutki hiperglikemii na czczo i hiperglikemii poposiłkowej. Ryzyko wystąpienia CVD jest większe przy hiperglikemii poposiłkowej [8]. Jednak pomimo istnienia dowodów, że lepsza kontrola cukrzycy zmniejsza częstość powikłań w obrębie drobnych naczyń, redukcja ryzyka rozwoju CVD nie została jednoznacznie potwierdzona.

Glikacja hemoglobiny odbywa się zarówno na czczo, jak i pod wpływem glukozy poposiłkowej. Ta ostatnia jest silniej skorelowana z wartościami HbA<sub>1c</sub> [9]. A więc, zwalczanie hiperglikemii poposiłkowej wydaje się logiczne i zapewnia skuteczniejszą kontrolę, niż zmniejszenie tylko glikemii na czczo [10].

Do hiperglikemii poposiłkowej dochodzi w związku z upośledzoną sekrecją insuliny przez trzustkę, brakiem hamowania produkcji glukozy przez wątrobę oraz zmniejszonym wychwytem glukozy na obwodzie [11]. Prawidłowe wydzielanie insuliny u zdrowych osób odbywa się w sposób dwufazowy. Wczesna faza trwa do 10 minut po spożyciu pokarmu, po niej następuje faza późna, o przedłużonym wydzielaniu insuliny, która odpowiada wchłanianiu glukozy z jelit [12]. W cukrzycy typu 2 ma miejsce brak fazy wczesnej, opóźnienie i osłabienie, a w konsekwencji wydłużenie fazy późnej [13]. Zmiany te pojawiają się wcześniej podczas rozwoju choroby, a nasilenie ich wiąże się ze stężeniem glukozy w osoczu na czczo, według tak zwanej trzustkowej „krzywej Starlinga” [14]. Ubytek wczesnej fazy przyczynia się do braku wczesnej supresji wydzielania glukagonu po spożyciu węglowodanów [15], co w konsekwencji prowadzi do dalszej produkcji glukozy w wątrobie i do nasilenia hiperglikemii [16]. Wykazano, że utrata wczesnej fazy wydzielania u osób bez cukrzycy powoduje poposiłkowe upośledzenie tolerancji glukozy [17]. W cukrzycy typu 2 przywrócenie wczesnej fazy za pomocą krótko działających analogów insuliny w znaczący sposób poprawia tolerancję glukozy, zmniejszając jej wydzielanie endogenne [18]. Jednak pomimo hamującego działania na produkcję glukozy w wątrobie, nie ulega poprawie upośledzone wykorzystanie glukozy przez tkanki insulinooporne.

Wykazano, że spośród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 tylko inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy [19] i krótko działające stymulatory wydzielania insuliny, takie jak repaglinid [20] i nateglinid [21], wyraźnie wpływają na glikemię po posiłku.

Celem tego badania było porównanie wpływu na funkcję komórek  $\beta$  trzech leków insulinootropowych, stosowanych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2: repaglinidu, glipizydu i glibenklamidu.

## Materiał i metody

### Projekt badania

Badanie było randomizowaną, podwójnie ślepą próbą krzyżową, prowadzoną w dwóch ośrodkach — w Wielkiej Brytanii i w Austrii. Do badania włączono 12 chorych na cukrzycę typu 2, leczonych dietą

oraz 12 osób bez cukrzycy, dobranych pod względem wieku, płci i masy ciała. W ośrodku w Austrii zakwalifikowano 4 chorych na cukrzycę. W ośrodku w Wielkiej Brytanii rekrutowano wszystkie osoby z grupy kontrolnej oraz 9 chorych na cukrzycę. Wszyscy uczestnicy podpisali zgodę na udział w badaniu. Badanie otrzymało akceptację lokalnej komisji etycznej i było przeprowadzane zgodnie z Deklaracją Helsińską. Do badania zakwalifikowano chorych z wczesną postacią cukrzycy typu 2, ze średnią wartością HbA<sub>1c</sub> wynoszącą 6,1% (norma ≤ 6,4%). U 8 pacjentów kontrola cukrzycy była dobra z HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, u 2 granicznych z HbA<sub>1c</sub> 6,5–7,5% i u 2 słaba z HbA<sub>1c</sub> > 7,5%.

Leczenie rozpoczęto w ciągu 30 dni od wizyty kwalifikacyjnej i obejmowało 4 wizyty. Okres wydalania z ustroju uprzednio stosowanego leku przed wprowadzeniem kolejnego wynosił 7–12 dni. Badanie kontrolne przeprowadzano 7–12 dni od ostatniego dnia kuracji. Najdłuższy czas udziału w badaniu (od pierwszej do ostatniej wizyty) wynosił 77 dni dla każdego pacjenta.

Po 10-godzinnej nocnej przerwie od ostatniego posiłku badanym wprowadzano kaniulę dożylną i podawano roztwór soli we wlewie. Każdy pacjent losowo otrzymywał placebo, 2 mg repaglinidu, 5 mg glipizydu lub 5 mg glibenklamidu. Leki podawano 15 minut po teście tolerancji posiłku zawierającym 500 kcal (55% węglowodanów, 30% tłuszczów i 15% białka). Próbkę krwi na stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu pobierano w 30., 20., 15. i 0. minucie przed posiłkiem. Próbkę po posiłku pobierano co 10 minut w ciągu 1. godziny, co 15 minut w ciągu 2. godziny, a przez następne 4 godziny co 60 minut.

### Metody analityczne

Wszystkie próbki zgromadzono i opracowywano w jednym z laboratoriów Wielkiej Brytanii. Umieszczano je w szczawianie fluoru w celu oznaczenia glukozy we krwi (YSI 2300; YSI, Aldershot, Hants, U.K.). Próbkę, w których badano stężenia insuliny i C-peptydu, umieszczano w heparynie litu i odwirowywano. Osocze przed wykonaniem testu przechowywano w temperaturze –20°C. Pomiaru insuliny dokonywano za pomocą swoistego testu immunologicznego (MLT Research, Cardiff, S. Glam, U.K.). Reaktywność krzyżowa proinsuliny w teście na insulinę wynosiła poniżej 2%. Pomiarów C-peptydu dokonywano za pomocą testu immunologicznego (Dako Diagnostics, Ely, Cambs, U.K.), który reagował krzyżowo z insuliną w mniej niż 2%, a z proinsuliną w około 100%.

### Analiza statystyczna

Dane analizowano przy użyciu oprogramowania SAS 6.11 w systemie UNIX. Parametry metaboliczne, których wartości miały rozkład normalny, przedstawiono jako średnie z odchyleniem standardowym lub 95-procentowym przedziałem ufności. Parametry danych o rozkładzie nienormalnym pokazano jako medianę z podaną wartością minimalną i maksymalną. Pole pod krzywą obliczono za pomocą reguły trapezoidu. Stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu na czczo obliczono przez uśrednienie wartości przed posiłkiem (w 30., 20., 15., i 0. min). Wydzielanie insuliny analizowano jako fazę wczesną, końcową, a całkowite wydzielanie insuliny poprzez obliczenie kolejno AUC dla pierwszych 30, ostatnich 120 i całkowitych 240 minut. Pole pod krzywą i maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) logarytmicznie przekształcono tak, aby otrzymać normalny rozkład danych. Tak przekształcone kryteria badania porównywano w grupach przy użyciu testu ANOVA dla metody krzyżowej, wyjaśniając kolejne etapy leczenia, badania (w trakcie sekwencji kuracji) i wizyt (okres). W celu porównania indywidualnych grup, posłużono się testem Wilcozona. Aby ocenić wielokrotne porównania, zastosowano metodę Bonferroniego. Używając całkowitego poziomu istotności 0,05, nominalny poziom istotności z trzema porównaniami wynosił 0,05/3 = 0,02.

### Wyniki

Badanie ukończyli wszyscy uczestnicy (24 osoby). Parametry demograficzne i glikemiczne badanej populacji przedstawia tabela 1. Jedynymi istotnymi różnicami pomiędzy populacją chorych na cukrzycę a grupą kontrolną były różnice w glikemii na czczo i w stężeniu HbA<sub>1c</sub>.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Chorzy na cukrzycę typu 2	Osoby bez cukrzycy
<i>n</i>	12	12
Wiek (lata)	57,0 ± 8,7	56,3 ± 9,3
Kobiety/mężczyźni ( <i>n</i> )	7 (58)/5 (42)	7 (58)/5 (42)
BMI	29,5 ± 3,2	29 ± 1,9
Stężenie HbA <sub>1c</sub>	6,1 ± 1,2*	4,6 ± 0,4 ( <i>n</i> = 11)*
Czas trwania cukrzycy		
(lata min–max)	2,6 (0,5–6,6)	N/A
Stężenie glukozy		
na czczo [mmol/l]	7,83 ± 0,7*	4,84 ± 0,2*

Dane uśrednione (±) i *n* (%); \**p* < 0,05

Tabela 2. Porównanie AUC stężeń glukozy, insuliny i C-peptydu u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy

	AUC dla glukozy [mmol/l/h] [-15-240 min]	AUC* dla insuliny [mU/h] [-15-30 min]	AUC* dla insuliny [mU/h] [120-240 min]	AUC* dla insuliny [mU/h] [-15-240 min]	AUC C-peptydu [pmol/h] [-15-240 min]
Badani					
Chorzy na cukrzycę typu 2					
Placebo	34,0 (28,0-41,4)	13,0 (8,5-19,9)	58,1 (41,3-82,0)	158,5 (113,3-221,7)	6,2 (5,3-7,4)
Repaglinid	27,6 (22,7-33,5)†	17,8 (11,7-27,2)†	91,2 (64,7-128,5)†	244,4 (174,8-341,9)†	9,1 (7,7-10,8)†
Glipizyd	27,0 (22,2-32,8)†	19,2 (12,6-29,3)††	88,4 (62,7-124,6)†	233,9 (167,3-327,1)†	8,7 (7,4-10,3)†
Glibenklamid	27,8 (22,9-33,9)†	14,0 (9,2-21,4)	112,2 (79,6-158,1)†	254,5 (182,0-355,9)†	8,9 (7,5-10,5)†
Badani bez cukrzycy					
Placebo	21,3 (20,1-22,6)	16,8 (12,7-22,3)	31,4 (24,1-41,0)	137,3 (110,6-170,3)	5,9 (5,0-7,0)
Repaglinid	15,7 (14,8-16,6)††	27,2 (20,5-36,0)††	52,4 (40,3-68,6)†	236,5 (190,6-293,4)†	8,8 (7,4-10,3)†
Glipizyd	16,6 (15,6-17,6)†	22,5 (17,0-29,8)†	62,3 (47,8-81,3)	247,4 (199,4-307,0)†	8,4 (7,1-9,9)†
Glibenklamid	17,5 (16,5-18,6)†	17,3 (13,1-22,9)	76,2 (58,4-99,5)†	238,6 (192,2-296,0)†	8,5 (7,3-10,0)†

Dane średnie (95% CI). Poziomą znamienności \*ANOVA  $p < 0,02$  w grupie chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy; † znamienna różnica w porównaniu z placebo ( $p < 0,02$ ); ‡ znamienna różnica w porównaniu z glibenklamidem ( $p < 0,02$ ).

Tabela 3. Porównanie  $C_{max}$  i  $T_{max}$  u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy

	Glukoza [mmol/l] $C_{max}$	Glukoza* [mmol/l] ( $T_{max}$ )	Insulina [mU/l] ( $C_{max}$ )	Insulina* [mU/l] ( $T_{max}$ )	C-peptyd [pmol/l] ( $C_{max}$ )	C-peptyd* [pmol/l] ( $T_{max}$ )
Badani						
Chorzy na cukrzycę typu 2						
Placebo	11,1 (9,3-13,2)	50,0 (30,0-75,0)	73,8 (51,5-105,7)	75,0 (30,0-120)	2,1 (1,8-2,6)	97,5 (75,0-120)
Repaglinid	10,0 (8,4-11,9)†	40,0 (30,0-90,0)	108,6 (75,8-155,6)†	82,5 (50,0-120)	3,2 (2,7-3,8)†	120 (75,0-120)
Glipizyd	9,8 (8,2-11,7)†	50,0 (0,0-90,0)	111,0 (77,4-59,0)†	82,5 (30,0-120)	3,1 (2,5-3,7)†	105 (50,0-180)
Glibenklamid	10,3 (8,6-12,3)	50,0 (30,0-75,0)	111,4 (77,8-159,7)†	90,0 (40,0-120)	3,0 (2,5-3,6)†	113 (60,0-240)
Badani bez cukrzycy						
Placebo	7,5 (6,9-8,2)	30,0 (30,0-50,0)	92,8 (73,4-117,4)	50,0 (30,0-90,0)	2,6 (2,2-3,0)	55,0 (50,0-120)
Repaglinid	6,4 (5,9-7,0)††	30,0 (0,0-40,0)	149,2 (118,0-188,7)†	50,0 (30,0-75,0)†	3,9 (3,3-4,6)†	60,0 (50,0-105)
Glipizyd	6,7 (6,2-7,3)†	30,0 (20,0-40,0)	158,5 (125,3-200,5)†	40,0 (30-120)	3,6 (3,0-4,2)†	60,0 (50,0-120)†
Glibenklamid	7,2 (6,6-7,8)	40,0 (20,0-50,0)	125,1 (98,9-158,2)†	55,0 (30,0-90,0)	3,3 (2,8-3,9)†	75,0 (50,0-180)†

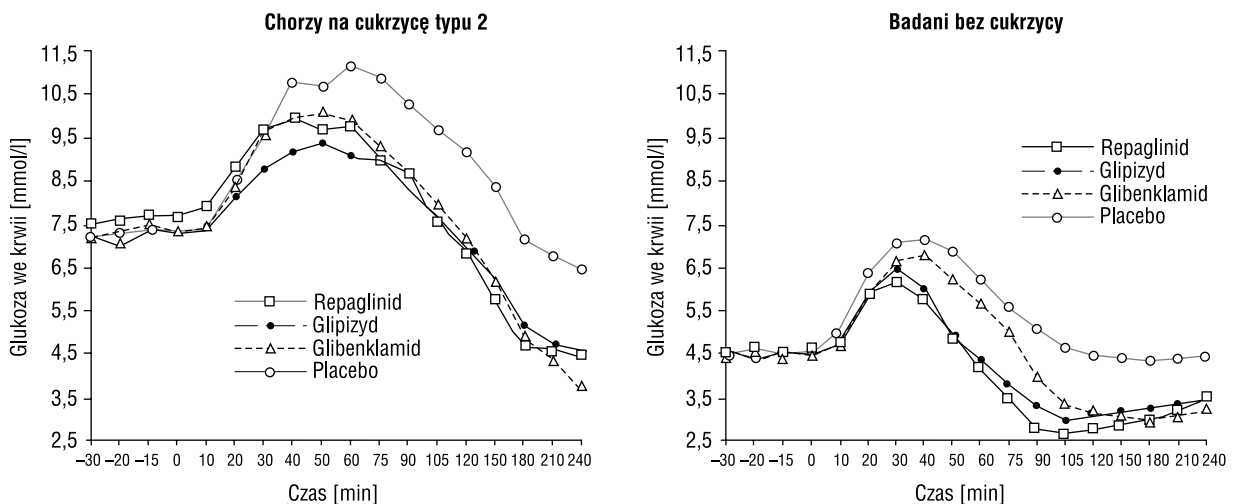
Dane średnie (95% CI). \*Mediana z zakresem wartości (w nawiasach); † znamienna różnica w stosunku do placebo ( $p < 0,02$ ); ‡ znamienna różnica w stosunku do glibenklamidem ( $p < 0,02$ ).

Pole pod krzywą glukozy, insuliny i C-peptydu u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy przedstawia tabela 2. Wartość średnia  $C_{max}$  i czas osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) przedstawia tabela 3.

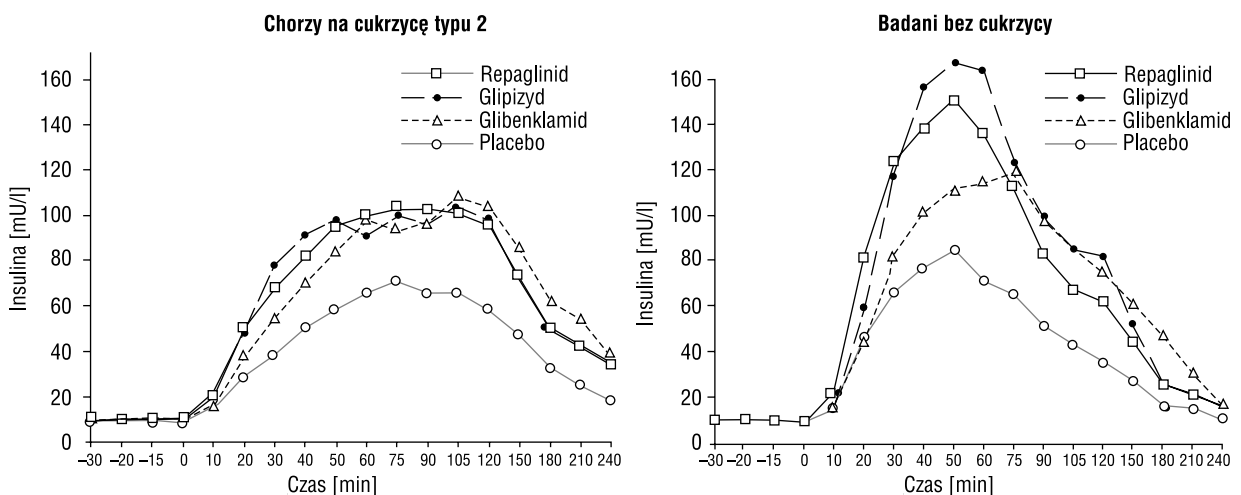
Pola pod krzywą (-15–240 min) dla stężeń glukozy, insuliny i C-peptydu w obu grupach znacznie się różniły w stosunku do placebo, w zależności od leku pobudzającego. Maksymalne stężenia insuliny i C-peptydu ( $C_{max}$ ) były znacząco wyższe u osób otrzymujących leki niż u osób otrzymujących placebo. Jednak tylko repaglinid i glipizyd znacząco obniżyły maksymalne stężenie glukozy ( $C_{max}$ ). Ponadto wśród osób bez cukrzycy AUC -15–240 minut dla glukozy było mniejsze, a  $C_{max}$  dla glukozy znacząco niższe dla repaglinidu niż dla glibenklamidu. Średnie wartości

profilu stężenie-czas dla glukozy i insuliny przedstawiają ryciny 1 i 2.

W grupach, w których podawano leki, nie było różnicy w całkowitej ilości insuliny wydzielanej w okresie 4 godzin po posiłku (AUC -15–240 min), co potwierdziło równoważność dawek leków użytych w badaniu w ocenie całkowitego posiłkowego wydzielania insuliny. Nie było znaczących różnic w  $T_{max}$  dla insuliny między grupą, w której podawano leki, a grupą, która otrzymywała placebo zarówno w przypadku chorych na cukrzycę, jak i osób zdrowych. W grupie kontrolnej różnica między glibenklamidem a repaglinidem była znacząca, co sugeruje, że glibenklamid później wykazywał wpływ na wydzielanie trzustkowe.  $T_{max}$  dla C-peptydu wzrastał pod wpływem wszystkich leków w porównaniu z placebo,



Rycina 1. Wykresy średnich profili stężenie-czas dla glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy



Rycina 2. Wykresy średnich profili stężenie-czas dla insuliny u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy

natomiast jedyna znacząca różnica, którą zauważono u badanych bez cukrzycy, dotyczyła glibenklamid. U tych pacjentów istotna była również różnica między glipizydem a glibenklamidem, co sugeruje, że ten ostatni w porównaniu z glipizydem ma przedłużone działanie na komórki  $\beta$ . Osobną analizę wydzielania insuliny po pierwszych 30 minutach (AUC -15-30 min) i ostatnich 120 minutach (AUC -120-240) po posiłku przedstawia tabela 2. Istniały wyraźne różnice między lekami dotyczące wczesnego wydzielania insuliny (AUC -15-30 min). A więc u chorych na cukrzycę typu 2 AUC dla insuliny od -15 do 30 minut było znacząco wyższe zarówno dla repaglinidu (+37%), jak i dla glipizydu (+47%) w porównaniu z placebo. Ponadto, glipizyd w znacząco większym stopniu wpływał na tę fazę wydzielania w porównaniu z glibenklamidem (3-procentowy wzrost vs. placebo).

W grupie pacjentów bez cukrzycy repaglinid w porównaniu z placebo ( $p < 0,02$ ) zwiększał wydzielanie komórek  $\beta$  w fazie wczesnej o około 61%, jak również w znacząco większym stopniu w porównaniu z glibenklamidem. Glipizyd zwiększył wydzielanie o około 34% (nieistotna różnica w stosunku do placebo), ale osiągnął znamienność w porównaniu z glibenklamidem.

Spośród trzech leków stosowanych u pacjentów bez cukrzycy tylko glibenklamid znacząco zwiększył wydzielanie insuliny w fazie późnej (142-procentowy wzrost względem placebo). W tej grupie badanych efekt działania był znacznie większy w porównaniu z repaglinidem. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 wszystkie trzy leki, w porównaniu z placebo, znacząco zwiększyły wydzielanie insuliny

w fazie późnej: glipizyd o około 52%, repaglinid o 57%, a glibenklamid o 93%.

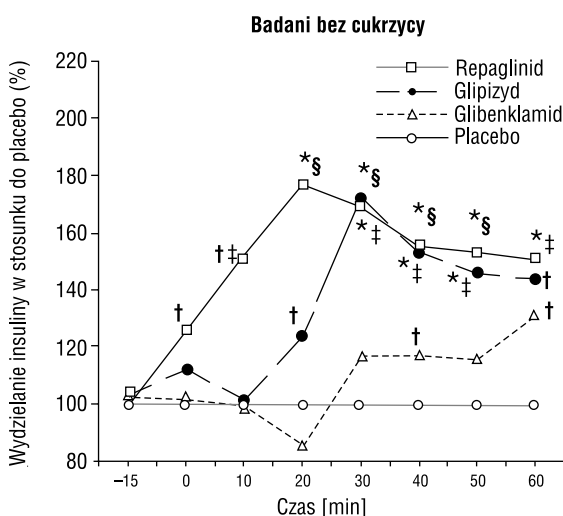
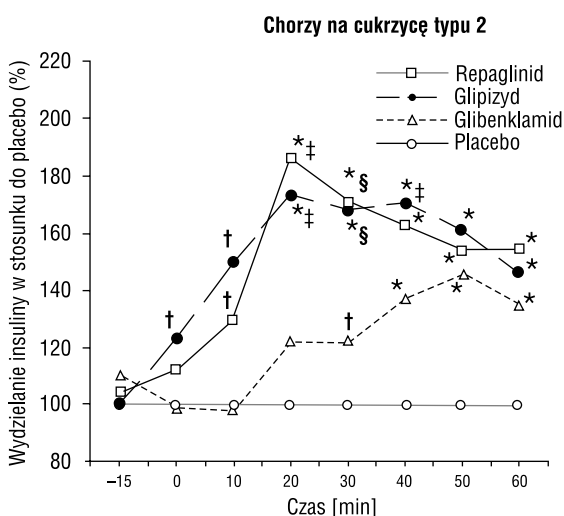
Wielkość wydzielania insuliny (ISR, *rate of insulin secretion*) odtworzono ze stężenia C-peptydu w osoczu i wartości demograficznych przy użyciu oprogramowania ISEC (*Insulin SECRetion*) napisanego przez Hovorkę i wsp. (wersja 3.4a, 1994). Oprogramowanie to umożliwia oszacowanie wydzielania insuliny przez trzustkę (przed pasażem wątrobowym) za pomocą metody rozwinięcia obszaru punktu na modelu matematycznym. Profile czasu w obu grupach względem placebo przedstawia rycina 3.

W grupie chorych na cukrzycę, otrzymujących repaglinid i glipizyd, wydzielanie insuliny w każdym punkcie czasu, poczynając od 10 minut po posiłku (dla repaglinidu 0 min), były znacząco wyższe w porównaniu z placebo. Glibenklamid natomiast miał istotny wpływ dopiero 30 minut po posiłku. Poza tym, zarówno repaglinid, jak i glipizyd działały znacząco silniej od glibenklamidu w 20. i 30. minucie; glipizyd silniej niż glibenklamid nawet w 40. minucie.

W grupie bez cukrzycy wielkość wydzielania po podaniu repaglinidu stała się wyższa w porównaniu z placebo po 0. minucie. Glipizyd w stosunku do placebo osiągnął znamienność nieco później niż repaglinid. Ponadto obydwa leki były znacząco silniejsze niż glibenklamid między 30. a 50. minutą po posiłku; repaglinid w 60. minucie był nadal znacznie silniejszy niż glibenklamid.

## Wnioski

Związki zwiększające wydzielanie insuliny różnie wpływają na jej sekrecję, co w dużym stopniu wiąże się z ich profilem farmakokinetycznym i dzia-



**Rycina 3.** Oszacowane średnie wartości wydzielanej insuliny w stosunku do placebo w ciągu 60 minut po posiłku. Znamienna różnica w porównaniu z placebo:  $p < 0,05$  (†),  $p < 0,01$  (\*). Znamienna różnica w stosunku do glibenklamidu:  $p < 0,05$  (‡),  $p < 0,01$  (§)

łaniem na trzustkowe ATP-zależne kanały potasowe ( $K_{ATP}$ ). Na przykład repaglinid szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i po 30–50 minutach ( $T_{max}$ ) w osoczu ludzkim osiąga maksymalne stężenie [22]. Natomiast glibenklamid i glipizyd wchłaniają się znacznie wolniej, z  $T_{max}$  powyżej 120 minut [23, 24]. Mimo że wszystkie te leki hamują kanały  $K_{ATP}$  i depolaryzację komórek  $\beta$ , co powoduje egocytozę insuliny, czas trwania i wielkość tego efektu jest różna. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano [25], że repaglinid, poprzez silniejsze pobudzenie uwalniania insuliny *in vitro* i *in vivo*, silniej hamuje kanały  $K_{ATP}$  niż glibenklamid [26].

Autorzy wykazali we wcześniejszej publikacji, że repaglinid zwiększył wydzielanie insuliny w ciągu 30 minut po pełnym posiłku i poprawił wczesną fazę wydzielania u chorych na cukrzycę [20]. Podobnie następny z grupy meglitynidów — nateglinid — poprawił wczesną fazę wydzielania insuliny i zmniejszył wahania glikemii po płynnym posiłku [21] i po dożylnym podaniu glukozy [27]. Wpływ pochodnych sulfonylomocznika na wczesną fazę wydzielania insuliny został mniej zbadany. Wykazano, że gliklazyd, po dożylnym teście tolerancji glukozy, zwiększa wczesne wydzielanie insuliny zarówno u pacjentów bez cukrzycy, jak i u chorych na cukrzycę [28]. Przy użyciu metody hiperglikemicznej klamry metabolicznej stwierdzono, że glibenklamid nie wpływał na pierwszą fazę wydzielania insuliny u ochotników bez cukrzycy [29]. Glibenklamid był również mniej skuteczny niż nateglinid w redukcji przyrostu AUC dla glukozy po płynnym posiłku [30].

Opisane badanie potwierdziło, że trzy leki — repaglinid, glipizyd i glibenklamid — w znacznym stopniu zwiększały wydzielanie insuliny. Wśród chorych na cukrzycę wzrost całkowitego wydzielania insuliny (AUC –15–240 min) wynosił ponad 47% w porównaniu z placebo (47% dla glipizydu, 54% dla repaglinidu i 61% dla glibenklamidu). U chorych na cukrzycę funkcja komórek  $\beta$  była względnie zachowana, czego efektem była dobra odpowiedź wydzielnicza. W rzeczywistości w praktyce klinicznej grupa ta reprezentuje mniejszość chorych na cukrzycę typu 2, wymagającą interwencji farmakologicznej. Ekstrapolacje tych wniosków dla całej populacji chorych na cukrzycę, wymagających leczenia farmakologicznego, powinno się więc podejmować ostrożnie.

Wcześniej stwierdzono, że repaglinid [20] znacząco podwyższał wydzielanie insuliny w fazie wczesnej, zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy. Co ciekawe, glipizyd wykazywał podobny wpływ jak repaglinid na fazę wczesną wydzielania insuliny. Ponadto wpływ glipizydu był znamien-

nie większy w porównaniu z glibenklamidem w obu badanych grupach, podczas gdy repaglinid wykazywał większą skuteczność niż glibenklamid tylko w grupie badanych bez cukrzycy.

Dzięki właściwościom farmakokinetycznym efekty działania repaglinidu stają się widoczne w ciągu 30 minut po zażyciu leku [22]. Wyliczone w badaniu autorów wskaźniki wydzielania insuliny potwierdziły te obserwacje. Repaglinid zwiększał wydzielanie insuliny w sposób bardziej znaczący niż placebo już w 15. minucie po zażyciu leku (0 min w profilach ISEC). Z drugiej strony, glipizyd zwiększał wydzielanie nieco później (po 10 min u chorych na cukrzycę i po 20 min u badanych bez cukrzycy), ale znaczące efekty wywierał wyraźnie wcześniej niż glibenklamid. Powyższe wyniki zostały potwierdzone w badaniach eksperymentalnych na szczurach [31]. Repaglinid i nateglinid pobudzały wczesny wzrost wydzielania insuliny i w konsekwencji spadek wahań glukozy po posiłku (dieta sproszkowana dla gryzoni), podczas gdy glibenklamid nie wykazywał żadnego działania. Z drugiej strony glipizyd wywoływał efekty pośrednie, z mniejszym wczesnym wydzielaniem insuliny niż repaglinid i nateglinid, ale nadal znacząco zmniejszał wahania glukozy w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród badanych bez cukrzycy różnice w wydzielaniu insuliny były częściowo wynikiem równoczesnego działania zmniejszającego glikemii. Dlatego też repaglinid był skuteczniejszy od glibenklamidu pod względem obniżenia szczytu glikemii poposiłkowej ( $C_{max}$ ). Poza tym, o ile repaglinid i glipizyd znacząco obniżały szczyty glikemii w porównaniu z placebo (średnio repaglinid obniżał o 1,1 mmol/l, a glipizyd o 0,8 mmol/l), glibenklamid nie wykazywał żadnego znaczącego działania. Nie jest jasne kliniczne znaczenie obniżenia przedstawionej w badaniu autorów wielkości  $C_{max}$  dla glukozy. Z drugiej strony całkowity wzrost poposiłkowej glikemii może być ważny co najmniej w takim samym stopniu, jak krótkotrwały wzrost ( $C_{max}$  dla glukozy), z punktu widzenia szkodliwych konsekwencji. W grupie osób bez cukrzycy glibenklamid znacząco mniej efektywnie obniżał całkowite AUC glukozy niż repaglinid. Również glipizyd wydawał się mieć większy wpływ na całkowite AUC glukozy niż glibenklamid, choć nie osiągnął znamienności statystycznej w porównaniu bezpośrednim. Co ciekawe, zauważono te różnice, mimo iż wydzielanie insuliny było znacząco zwiększone w fazie późnej (AUC –120–240 min) pod wpływem glibenklamidu.

Insulinooporność i zmniejszona zdolność wydzielnicza komórek  $\beta$  są istotnymi czynnikami w patogenezie cukrzycy typu 2. Toksyczność glukozy

uwypatnia i pogarsza defekt wydzielania, a także zwiększa insulinooporność [32]. Dlatego też efekty działania różnych leków stymulujących wydzielanie insuliny są mniej widoczne u chorych na cukrzycę, niż u osób bez cukrzycy. Badanie autorów wykazało, że zarówno repaglinid, jak i glipizyd okazały się skuteczne w obniżaniu poposiłkowych szczytów glikemii ( $C_{max}$  glukozy) u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowaną czynnością komórek  $\beta$ , w porównaniu z placebo (repaglinid obniżał średnio o 1,1 mmol/l, glipizyd o 1,3 mmol/l). Ponadto, podobnie jak u badanych bez cukrzycy, glibenklamid nie wpływał w znaczący sposób na poposiłkowy szczyt glikemii. Z drugiej strony, wszystkie badane leki podobnie redukowały AUC glukozy (AUC —15–240 min). Jednak u badanych bez cukrzycy zauważono znaczące różnice między repaglinidem a glibenklamidem. Również wielkość redukcji całkowitego AUC glukozy (AUC —15–240 min), porównując z placebo, było mniejsze u chorych na cukrzycę niż u ich rówieśników bez cukrzycy. Dane te sugerują, że u chorych na cukrzycę zmniejsza się działanie insuliny, jak również zmniejszają się różnice wpływu poszczególnych leków na wydzielanie insuliny, najprawdopodobniej na skutek zwiększonej oporności na insulinę.

W opisywanym badaniu porównano wpływ pojedynczej dawki każdego z trzech leków na profil insuliny i glukozy po pojedynczym posiłku. Jednak ten scenariusz mógłby być inny w praktyce klinicznej. Stąd, podczas gdy repaglinid ma krótki okres półtrwania i efekt działania pojedynczej dawki zniknąłby przed następnym posiłkiem, pozostałe dwa leki mają dłuższy czas działania. Nie można zakładać, że efekt działania glipizydu i glibenklamidu, zaobserwowany po jednym posiłku, będzie taki sam po kolejnych posiłkach w ciągu 24 godzin.

Podsumowując, niniejsze dane pokazują, że repaglinid znacząco wzmocnił wczesną fazę wydzielania insuliny, zarówno wśród chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy. Wpłynęło to na znaczną redukcję poposiłkowych szczytów glikemii w porównaniu z placebo.

Autorzy wykazali również, że glipizyd, pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji, ma podobny wpływ na wczesną fazę wydzielania insuliny, jak repaglinid. Dlatego w obu badanych grupach stężenia insuliny były znacząco wyższe niż w przypadku glibenklamidu. Poposiłkowe szczyty glikemii były natomiast niższe w porównaniu z placebo.

Glibenklamid nie wywierał żadnego znaczącego działania na wczesną fazę wydzielania insuliny i w konsekwencji nie wpłynął na poposiłkowe szczy-

ty glikemii. Jego działanie stało się widoczne dopiero w późnej fazie wydzielania insuliny. Jednak wpływ glibenklamidu na całkowite obniżenie glikemii po posiłku wśród chorych na cukrzycę (AUC —15–240 min) był podobny do wpływu pozostałych dwóch leków.

## PIŚMIENNICTWO

- Panzram G.: Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123–131.
- Turner R.C., Millns H., Neil H.A. i wsp.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
- Yudkin J.S., Blauth C., Drury P. i wsp.: Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. *Diabet. Med.* 1996; 13 (supl. 4): S101–S121.
- Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J., Groop P.H., Yki-Jarvinen H.: *In vivo* endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055–2060.
- Balletshofer B.M., Rittig K., Enderle M.D. i wsp.: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780–1784.
- Makimattila S., Virkamaki A., Groop P.H. i wsp.: Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276–1282.
- Akbari C.M., Saouaf R., Barnhill D.F., Newman P.A., LoGerfo F.W., Veves A.: Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J. Vasc. Surg.* 1998; 28: 687–694.
- Shaw J.E., Hodge A.M., de Courten M., Chitson P., Zimmet P.Z.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050–1054.
- Avignon A., Radauceanu A., Monnier L.: Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822–1826.
- Bastyr E.J. 3rd, Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp.: Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA<sub>1c</sub>: IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
- DeFronzo R.A.: Lilly lecture 1987: the triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
- Polonsky K.S., Sturis J., Bell G.I.: Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: non-insulin-dependent diabetes mellitus: mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 777–783.
- Davies M.J., Rayman G., Grenfell A., Gray I.P., Day J.L., Hales C.N.: Loss of the first phase insulin response to intravenous glucose in subjects with persistent impaired glucose tolerance. *Diabet. Med.* 1994; 11: 432–436.
- DeFronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35: 389–397.
- Mitrakou A., Kelley D., Mookan M. i wsp.: Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 22–29.
- Luzi L., DeFronzo R.A.: Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: E241–E246.



17. Calles-Escandon J., Robbins D.C.: Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987; 36: 1167–1172.
18. Bruttomesso D., Pianta A., Mari A. i wsp.: Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 99–105.
19. Holman R.R., Steemson J., Turner R.C.: Postprandial glycaemic reduction by an alpha-glucosidase inhibitor in type 2 diabetic patients with therapeutically attained basal normoglycaemia. *Diabetes Res.* 1991; 18: 149–153.
20. Owens D.R., Luzio S.D., Ismail I., 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.
21. Hanefeld M., Bouter K.P., Dickinson S., Guitard C.: Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202–207.
22. Owens D.R.: Repaglinide: a new short-acting insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999; 29 (supl. 2): 30–37.
23. Wahlin-Boll E., Melander A., Sartor G., Schersten B.: Influence of food intake on the absorption and effect of glipizide in diabetics and in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 18: 279–283.
24. Jonsson A., Chan J.C., Rydberg T. i wsp.: Effects and pharmacokinetics of oral glibenclamide and glipizide in Caucasian and Chinese patients with type-2 diabetes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 711–714.
25. Hu S., Wang S., Fanelli B. i wsp.: Pancreatic beta-cell  $K_{ATP}$  channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 444–452.
26. Fuhendorff J., Rorsman P., Kofod H. i wsp.: Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345–351.
27. Kahn S.E., Montgomery B., Ligueros-Saylan M.: Nateglinide increases first phase insulin secretion and enhances glucose clearance in type 2 diabetes. Mexico City, Mexico, International Diabetes Federation Congress, 2000.
28. Chiasson J.L., Hamet P., Verdy M.: The effect of Diamicon on the secretion and action of insulin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991; 14 (supl. 2): S47–S51.
29. Ligtenberg J.J., Venker C.E., Sluiter W.J., Reitsma W.D., Van Haften T.W.: Effect of glibenclamide on insulin release at moderate and high blood glucose levels in normal man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 685–689.
30. Hollander P.A., Schwartz S.L., Gatlin M.R. i wsp.: Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 983–988.
31. de Souza C.J., Russo P., Lozito R., Dunning B.E.: Differential effects of short and long duration insulinotropic agents on meal-related glucose excursions. *Diabetes Obes. Metab.* 2001; 3: 73–83.
32. Yki-Jarvinen H.: Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* 1998; 14 (supl. 1): S45–S50.