

Ida Kinalska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

# Znaczenie upośledzenia wydzielania insuliny w patogenezie cukrzycy typu 2 — implikacje kliniczne

## Insulin excretion impairment in type 2 diabetes — clinical implications

W ostatnich latach wzrost zachorowań na cukrzycę jest tak duży, że zjawisko to zaczyna przybierać cechy epidemii. Według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia liczba osób chorych na cukrzycę ludzi dorosłych (> 20 rż.) wkrótce przekroczy 300 milionów. Dotyczy to wszystkich krajów na świecie, w tym również Polski. Zjawisko to wiąże się z ogromnymi konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi oraz stwarza konieczność lepszego poznania przyczyn tej choroby, by skutecznie jej zapobiegać i leczyć.

Cukrzyca, według definicji ADA z 1997 roku, jest grupą chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu dotyczącego sekrecji insuliny bądź jej działania (insulinooporności), lub z istnienia obu defektów jednocześnie. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem i niewydolnością różnych narządów: narządu wzroku, nerek, nerwów oraz serca i naczyń krwionośnych.

Etiologia cukrzycy jest nieznana, a w jej patogenezie biorą udział dwa czynniki: genetyczne i środowiskowe. W przebiegu choroby dochodzi do upośledzenia sekrecji insuliny i zaburzenia wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Dotychczas nie znaleziono odpowiedzi na pytania, jakie znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2 mają zaburzenia sekrecji insuliny, a jakie insulinooporność, oraz jakie

etapy poprzedzają rozwój choroby. Istnieją dowody, że w cukrzycy typu 2 występuje pierwotny genetyczny defekt funkcji komórek  $\beta$ : u bliźniaka monozygotycznego osoby chorej na cukrzycę typu 2, lecz z prawidłową tolerancją węglowodanów, funkcja komórek  $\beta$  jest upośledzona, natomiast insulinowrażliwość nie jest zmniejszona [1]; u krewnych I stopnia chorych na cukrzycę typu 2 występuje upośledzona funkcja komórek  $\beta$ , podczas gdy insulinowrażliwość jest w granicach normy [2]; redukcja masy ciała u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 może przywrócić insulinowrażliwość, lecz nie poprawia funkcji komórek  $\beta$  [3].

Według Gericha [4] patogeneza cukrzycy typu 2 to genetycznie uwarunkowany brak zdolności komórek  $\beta$  do kompensacji zmniejszonej insulinowrażliwości tkanek obwodowych. Interesujących dowodów dostarczyły badania UKPDS. Okazało się, że u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 występowała 50-procentowa redukcja funkcji komórek  $\beta$  oraz 40-procentowe zmniejszenie insulinowrażliwości. W trakcie badania funkcja komórek  $\beta$  progresywnie się pogarszała, natomiast nie zanotowano zmian insulinowrażliwości. Z tej obserwacji wynika, że progresywne pogarszanie się funkcji aparatu wyspowego trzustki jest w dużej części odpowiedzialne za brak skuteczności leczenia cukrzycy typu 2 [5]. Dziesięcioletnie badanie prospektywne Belfast wykazało, że spadek skuteczności leczenia dietą (wyrażony stężeniem  $HbA_{1c}$ ) był wynikiem pogarszania się funkcji komórek  $\beta$ , podczas gdy insulinowrażliwość w trakcie badania nie zmieniła się [6].

Zaburzenia funkcji komórek  $\beta$  w cukrzycy typu 2 polegają na zaburzeniach wydzielania pulsacyjnego i na nieprawidłowej pierwszej lub drugiej fazie

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Ida Kinalska  
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Białymstoku  
15-276 Białystok, ul. Skłodowskiej 24a  
tel. (0 85) 746 82 39

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, supl. C, 7-9  
Copyright ©2001 Via Medica

sekrecji insuliny. Stwierdza się nieprawidłową kinetykę uwalniania insuliny z komórek  $\beta$ : zanik pierwszej fazy i opóźnienie drugiej fazy wydzielania oraz nieprawidłowy rytm wydzielania insuliny polegający na nieobecności szczytów pierwotnej oscylacji o małej amplitudzie oraz na zmniejszeniu amplitudy i cykliczności większych oscylacji. Występują także zaburzenia ilościowe i jakościowe (nadmiar prekursorów insuliny — proinsuliny i produktów jej rozszczepienia). Wymienione nieprawidłowości występują u zdrowych krewnych I stopnia i u bliźniaków chorych na cukrzycę typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą wielogenową z przewagą defektu wydzielania insuliny. W świetle najnowszych doniesień uwarunkowana genetycznie upośledzona funkcja komórek  $\beta$  wydaje się główną przyczyną rozwoju cukrzycy typu 2. Jest ona tak samo ważna jak insulinooporność. Występujące od chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 postępujące pogorszenie funkcji komórek  $\beta$  jest czynnikiem określającym zdolność chorego do odpowiedzi na działanie terapeutyczne.

Niedobór czynnej insuliny występuje u osób zarówno otyłych, jak i z prawidłową masą ciała. Z tego względu w terapii cukrzycy podstawową rolę odgrywają leki zwiększające sekrecję insuliny, do których należą między innymi pochodne sulfonilomocznika, wprowadzone do terapii cukrzycy ponad 50 lat temu. Obecnie syntetyzuje się wiele pochodnych sulfonilomocznika i pokrewnych związków. Różnią się one siłą i czasem działania i są rutynowo stosowane w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Aż do 1985 roku mechanizm ich działania stymulujący sekrecję insuliny nie był znany. Dopiero obecnie zaczyna być rozumiana na poziomie molekularnym. Istotny jest fakt, iż nowsze pochodne sulfonilomocznika, na przykład gliklazyd, łączą się tylko z podjednostką SUR 1 w komórkach  $\beta$  trzustki [7].

Ponadto gliklazyd przywraca pierwszą fazę sekrecji insuliny, podczas gdy na przykład glibenklamid i glipizyd działają jedynie na drugą fazę sekrecji insuliny. Fizjologiczna rola wczesnego szczytu wydzielania insuliny jest niezwykle istotna. Przywrócenie wczesnego szczytu hamuje wątrobową produkcję glukozy, lipolizę i sekrecję glukagonu, uczula tkanki docelowe na działanie leku, a więc ogranicza hiperglikemię poposiłkową. Już w 1992 roku wykazano, że gliklazyd przywraca wczesny szczyt wydzielania insuliny [8].

W badaniach za pomocą klamry hiperglikemicznej udowodniono wpływ gliklazydu na przywrócenie wczesnej fazy sekrecji w różnych stężeniach glu-

kozy. Przywrócenie wczesnego szczytu wydzielania insuliny koryguje podstawowe zaburzenia w cukrzycy typu 2, pozwala na lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej oraz zapobiega poposiłkowej hiperinsulinemii. Podsumowując, przywrócenie wczesnego szczytu wydzielania insuliny przez gliklazyd, w odróżnieniu od glibenklamidu, zapobiega nadmiernej przyrostowi masy ciała, powoduje niski odsetek wtórnej nieskuteczności oraz niskie ryzyko hipoglikemii. Wiele międzynarodowych organizacji uważa, że powinno się unikać stosowania glibenklamidu u chorych w podeszłym wieku (> 60 rż.) z powodu znacznego zwiększenia ryzyka hipoglikemii [9].

Nowe perspektywy w terapii cukrzycy typu 2 stwarza Diaprel MR. Jest to preparat gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu, zapewniający 24-godzinną kontrolę glikemii przy dawkowaniu raz na dobę i zredukowanej dawce dobowej (30–120 mg). Dzięki zastosowaniu hydrofilnej macierzy Diaprel MR zapewnia profil farmakokinetyczny dostosowany do dobowego profilu glikemii chorych na cukrzycę typu 2, co pozwala na optymalne dostosowanie stężenia substancji czynnej do dobowych wahań glikemii w ciągu doby (wyższe stężenie gliklazydu w ciągu dnia, a mniejsze w nocy). Należy podkreślić, iż ze względu na możliwość stosowania Diaprelu MR raz na dobę, udaje się uzyskać istotną poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych (*compliance*).

Szeroko zakrojone międzynarodowe, randomizowane badania kliniczne III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo Diaprelu MR [10]. Długoterminową skuteczność Diaprelu MR stwierdzono w świeżo zdiagnozowanej cukrzycy typu 2. Po 10 miesiącach leczenia Diaprelem MR uzyskano znamienne statystycznie obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> z 8,28% do 7,37%. Istotne jest również, że u chorych leczonych Diaprelem MR nie występuje hiperinsulinemia ani na czczo, ani po posiłku. Nie zanotowano również przyrostu masy ciała w całej badanej populacji, w tym również u pacjentów otyłych. Udowodniono, że Diaprel MR zapewnia doskonały profil bezpieczeństwa, porównywalny z formą tradycyjną. Spośród 401 chorych leczonych przez 10 miesięcy Diaprelem MR (średnia wieku 61 lat) u 95% nie wystąpił żaden epizod hipoglikemii. Pozostali podawali łagodne lub przemijające objawy. Nie zanotowano epizodów nocnej hipoglikemii.

Gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu łączy więc w sobie pożądane właściwości krótkodziałającego gliklazydu z nową formą galenową, zapewniającą progresywne uwalnianie substancji aktywnej

w ciągu 24 godzin. Z badań klinicznych można wyciągnąć następujące wnioski:

- Diaprel MR zapewnia skuteczną kontrolę glikemii przy dawkowaniu raz na dobę, nie powodując przyrostu masy ciała ani hiperinsulinemii w długoterminowej obserwacji;
- Diaprel MR zapewnia doskonałą tolerancję i bezpieczeństwo w różnych grupach chorych: z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z umiarkowaną i łagodną niewydolnością nerek, również u pacjentów otyłych.

Cukrzyca, pod względem patogenety, jest chorobą heterogenną. Jej leczenie musi być zindywidualizowane. Nowe leki hipoglikemizujące będą najskuteczniejsze, gdy zostanie poznane tło genetyczne tej choroby, będzie można określić czynniki etiologiczne i dzięki temu stworzyć optymalne sposoby terapii.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Vaag A., Henriksen J.E., Madsbad S., Holm N., Beck-Nielsen H.: Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (2): 690–698.
2. Gerich J.E.: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr. Rev.* 1998; 19 (4): 491–503.
3. Goodpaster B.H., Kelley D.E., Wing R.R., Meier A., Thaete F.L.: Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 1999; 48 (4): 839–847.
4. Gerich J.E.: Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2000; 2 (6): 345–350.
5. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.: Glycemic control with diet, sulfonylurea, 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): 2005–2012.
6. Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M., McCance D.R., Hadden D.R.: Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabetes Med.* 1998; 15 (4): 290–296.
7. Ashcroft F.M., Gribble F.M.: Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J. Diabetes Complications* 2000; 14 (4): 192–196.
8. Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S., Pedetti M., Filippini P., Santeusano F.: Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 18 (3): 197–206.
9. *European Diabetes Policy Group* 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716–730.
10. Drouin P.: Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J. Diabetes Complications* 2000; 14 (4): 185–191.