

Η θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Αντιδιαβητικές αγωγές, ινσουλινοθεραπεία, θεραπευτικοί αλγόριθμοι

A) «1990-2010: Η εικοσαετία των μεγάλων αλλαγών στην θεραπεία του διαβήτη τύπου II»

1990-2010: Μια εικοσαετία έντονων αλλαγών, μεγάλων εξελίξεων και σημαντικών γεγονότων στο χώρο του διαβήτη. Το τοπίο έχει σχεδόν αλλάξει εντελώς και για τους θεραπευτές και για τους θεραπευόμενους.

- Το 1988 μόλις 50 εκατομμύρια οι διαβητικοί παγκόσμια. 20 χρόνια μετά υπερβαίνουν τα 250 εκατομμύρια με τάση να ξεπεράσουν τα 380 το 2025, ενώ άλλα 350 εκατομμύρια έχουν προδιαβήτη.

- Άμεσες οι συνέπειες στο εκτιμώμενο κόστος του διαβήτη. Με στοιχεία ΗΠΑ το 1990 το εκτιμώμενο κόστος ήταν 20 εκατομμύρια δολάρια ετήσια. 20 χρόνια μετά είναι 180 εκατομμύρια δολάρια ετήσια στις ΗΠΑ, 90 δις δολάρια το εκτιμώμενο κόστος αντιμετώπισης του διαβήτη στην Ευρώπη με προοπτική στην 10ετία το 13% με 15% του προϋπολογισμού για την υγεία να αφιερώνεται στην αντιμετώπιση του ΣΔ.

- Το 1990 υπήρχαν μόνο 3 κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων (σουλφονουρίες, διγουανίδια, ακαρβόζη). 20 χρόνια μετά έχουν προστεθεί άλλες 5 κατηγορίες (γλιταζόνες, μετιγλινίδες, ενεργοποιητές GLP-1, ανάλογα GLP-1, αναστολείς DPP-4).

Από τον κύριο παθοφυσιολογικό πυλώνα της **ελλειμματικής λειτουργίας του β παγκρεατικού κυττάρου** στην 20ετία που διανύθηκε περάσαμε στη γνώση του έτερου παθοφυσιολογικού πυλώνα δημιουργίας του διαβήτη που είναι ο πυλώνας της **ιστικής ινσουλινοαντίστασης**. Και στην τρέχουσα δεκαετία φαίνεται να ολοκληρώνεται η γνώση του παθοφυσιολογικού παζλ του διαβήτη με την αναγνώριση της σημασίας που έχει η **μειονεκτική λειτουργία των ινκρετινικών ορμονών** στον διαβήτη και την συνεπακόλουθη υπεργλυκαγοναιμία. Οι νέες φαρμακευτικές αντιδιαβητικές κατηγορίες που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια αντιστοιχούνται και αντιμετωπίζουν τις διαφορές παθοφυσιολογικές πτυχές που αναφέρθηκαν.

- Το 1990 υπήρχαν ινσουλίνες ζωικές και ανθρώπινου τύπου. Σήμερα έχουν προστεθεί τα ταχεία και τα βραδέα ανάλογα ινσουλινών και στην ινσουλινοθεραπεία υπάρχουν πλέον πλείστες όσες επιλογές και εναλλακτικές προτάσεις. Τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας με χρήση αναλόγων (σχήματα basal – bolus και basal plus) προσφέρουν εξαιρετικές δυνατότητες αποτελεσματικής και ασφαλούς ινσουλινοθεραπείας.

- Το 1990 το κύριο βάρος στην αντιμετώπιση του διαβητικού δινόταν στη ρύθμιση κυρίως του σακχάρου με όχι σαφή τα όρια της ρύθμισης. Σήμερα η **αντιμετώπιση του διαβητικού είναι πολυεπίπεδη και πολυπαραγοντική**. Εξίσου με το σάκχαρο, (για το οποίο υπάρχουν σαφείς στόχοι ρύθμισης: γλυκοζυλιωμένη Hb < 7% – βλ. κεφάλαιο γλυκαιμικής ρύθμισης) αντιμετωπίζονται επιθετικά και όλοι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν, αναλύονται οι φαρμακευτικές αγωγές του διαβήτη και οι υπάρχοντες θεραπευτικοί αλγόριθμοι για την αντιμετώπισή του (κριτική ανάλυσή τους). Οι ινκρετινικές αγωγές (οι νέες θεραπείες του διαβήτη) περιγράφονται σε ειδικό κεφάλαιο.

B) «Φαρμακευτική αγωγή του ΣΔ τύπου II»

Μετοφομίνη

Η μετοφομίνη είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιδιαβητικής αγωγής. Ανήκει στην κατηγορία των διγωναμινών και, ενώ είναι γνωστό παλαιό φάρμακο που διατίθεται από τα τέλη της δεκαετίας του '50, μόλις πρόσφατα έγιναν κατανοητοί οι περισσότεροι μηχανισμοί δράσης του. Πλείστοι, έτσι, είναι οι τεκμηριωμένοι ή προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης της μετοφομίνης. Ενδεικτικά:

Δρα στον γαστρεντερικό σωλήνα, επιβραδύνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης με συνέπεια μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, μείωση των αιχμών υπερινσουλιναϊμίας, έμμεση **μείωση της ινσουλινοαντίστασης**.

Ελαττώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αφού αναστέλλει τη νεογλυκογένεση και καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζουν τα ηπατικά κύτταρα), με αποτέλεσμα τη **βελτίωση της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νηστείας**¹.

Η δράση της στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης γίνεται δια μέσου της ευοδωτικής δράσης της στην κινάση της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και της ευνοϊκής δράσης της στους γλυκομεταφορείς, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης. **Το κλειδί της δράσης της μετοφομίνης σε μοριακό επίπεδο είναι η δραστηριοποίηση της AMP kinase (AMP – activated protein kinase) με αποτέλεσμα στα ηπατοκύτταρα μείωση της έκφρασης της sterol – regulatory element – binding protein 1, αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, μειωμένη ηπατική στεάτωση και βελτιωμένη ηπατική ινσουλινοευαισθησία**².

Αναφέρεται προστατευτική δράση του φαρμάκου στα β-κύτταρα, κυρίως από μελέτες in vitro που έδειξαν ότι επώαση των νησιδίων διαβητικών τύπου 2 παρουσία μετοφομίνης είχε σαν συνέπεια βελτίωση λειτουργικών ελλειμμάτων των β-κυττάρων, ελλείμματα που εμφανίζονται να σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό stress (και είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό stress που ευνοείται από την λιπο- και γλυκοτοξικότητα είναι το κυριότερο αίτιο της απόπτωσης των β-κυττάρων). Έχουν, επίσης, αναφερθεί και τεκμηριωθεί κλινικά ή πειραματικά, **πλείστες όσες «πλειοτροπικές» δράσεις της μετοφομίνης: βελτίωση του λιπιδαιμικού μεταβολισμού, αγγειοπροστατευτική δράση, βελτίωση της αγγειακής συσπαστικότητας, ευνοϊκές δράσεις στην διαβητική μυοκαρδιοπάθεια κλπ**^{3,4}.

Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη οδηγεί σε μείωση της HbA1c κατά περίπου 1,5%. Η συχνότερη παρενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, τάση για εμετό, διάρροια, κωλυκοειδή άλγη). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να εκλείψουν ή να παρουσιασθούν σε μικρότερη ένταση εάν γίνει κατάλληλη τιτλοποίηση του φαρμάκου (βλ. πίνακα 1). Αναφέρεται επίσης αρνητική επίδραση της μετφορμίνης στην απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂, που όμως σπανιότατα οδηγεί σε αναιμία.

Η μετφορμίνη γενικότερα γίνεται καλά ανεκτή, δεν συνδέεται (σαν μονοθεραπεία) με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και διατηρεί σταθερό ή ελαττώνει το σωματικό βάρος, σε αντίθεση με άλλα αντιδιαβητικά δισκία.

Βελτιώνει επίσης την λιπιδαιμική εικόνα των διαβητικών. Λόγω της μείωσης της ιστικής ινσουλινοαντίστασης, παρατηρήθηκε μείωση της στάθμης των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL. Στην μελέτη UKPDS⁵ η μετφορμίνη συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας και των στεφανιαίων συμβαμάτων στην ομάδα των παχύσαρκων διαβητικών που έλαβαν την αγωγή αυτή. Και άλλες επίσης κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ευνοϊκή επίδραση της μετφορμίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Σε καλά τεκμηριωμένη πρόσφατη μεταανάλυση⁶, **η μετφορμίνη συνδέεται με σημαντικά μειωμένη αναλογία κινδύνου (Odds Ratio) καρδιαγγειακής θνησιμότητας συγκριτικά με όλες τις άλλες αντιδιαβητικές αγωγές** (O.R = 0,74 διάστημα εμπιστοσύνης – C.I: 0,62-0,89) και μειωμένη αναλογία καρδιαγγειακής νοσηρότητας (ασταθής στηθάγχη, εμφράγματα κλπ) (O.R = 0,85 – C.I 0,69-1,05).

Τελευταία, **προοπτικές μελέτες και μεταanalύσεις^{7,8} τεκμηριώνουν προστατευτική δράση της μετφορμίνης έναντι του καρκίνου**. Συγκεκριμένα, σε 973 ασθενείς με Ca παγκρέατος, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν μετφορμίνη είχαν Odds Ratio 0,38 (p=0,0001) για Ca παγκρέατος, ενώ αυτοί που έκαναν ινσουλίνη είχαν O.R=4,99 και αυτοί που έπαιρναν ινσουλινοεκκριτικά είχαν O.R = 2,52 (p = 0,001). Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη 8000 διαβητικών, που παρουσίασαν στη δεκαετία παρακολούθησης 700 περιπτώσεις καρκίνου, φάνηκε ότι οι χρήστες μετφορμίνης είχαν 37% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης Ca (μετά προσαρμογή για όλους τους πιθανούς παράγοντες Ca). Οι χρήστες μετφορμίνης επίσης που ανέπτυξαν καρκίνο είχαν μεγαλύτερη επιβίωση μετά την διάγνωση.

Η προστατευτική δράση της μετφορμίνης αποδίδεται (σύμφωνα με

το Editorial του Σεπτεμβρίου 2009 στο Diabetes Care⁹) στην αύξηση της δραστηριοποίησης της AMP κινάσης που προκαλεί η μετφορμίνη.

Αντένδειξη για την χορήγηση μετφορμίνης είναι η νεφρική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, μιας εξαιρετικά σπάνιας ανεπιθύμητης ενέργειας (<1 περιστατικό ανά 100.000 ασθενείς που παίρνουν μετφορμίνη). **Σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της ADA η χορήγηση μετφορμίνης θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30 ml/min¹⁰.**

Η συγκεκριμένη σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της μετφορμίνης είναι και ο λόγος αντένδειξης χορήγησής της σε ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III και IV κατά NYHA). Ανασκοπώντας τις μελέτες χορήγησης μετφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) σε consensus του 2008 αλλά και η ADA το 2009 συνιστούν **χορήγηση μετφορμίνης σε σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια** και αποφυγή χορήγησής της σε ασθενείς που νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια (συχνές νοσηλείες)¹⁰.

Αντένδειξη για την χορήγηση μετφορμίνης δεν φαίνεται να αποτελεί η ηλικία άνω των 65 ετών, εκτός εάν συνυπάρχουν οι ανεπάρκειες οργάνων που αναφέρθηκαν (βλ. πίνακα 2). **Συμπερασματικά, αυτές όλες οι ευνοϊκές πτυχές της μετφορμίνης (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ευνοϊκή καρδιαγγειακή δράση, μείωση θνησιμότητας κλπ) αλλά και το χαμηλό κόστος ήταν οι δικλίδες ασφαλείας που ώθησαν την ADA και το EASD να τοποθετήσουν την μετφορμίνη στο α' θεραπευτικό βήμα του αλγόριθμου^{11,12}.**

Πρέπει επίσης να σημειωθούν: Η ευνοϊκή επίδραση της metformin σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ. Ενδεικτικά, σε μεταανάλυση 34 μελετών¹⁸ (4750 άτομα, 8267 ανθρωποέτη) δείχθηκε ότι η επίπτωση του ΣΔ μειώθηκε στην ομάδα της metformin κατά 40%. Η μετφορμίνη πλέον σε ειδικές περιπτώσεις (βλ. κεφάλαιο Πρόληψης ΣΔ) μπορεί να χορηγηθεί για την πρόληψη του ΣΔ.

Πίνακας 1.

Τιτλοποίηση της μετφορμίνης

- Ξεκινήστε με χαμηλή δόση μετφορμίνης (500mg) 1 ή 2 φορές/ημέρα με τα γεύματα (πρωινό ή βραδινό) ή με 850mg 1 φορά/ημέρα.
- Μετά από 5-7 ημέρες και εφόσον δεν έχουν εμφανισθεί γαστρεντερικές διαταραχές, αυξήστε την δόση στα 850mg ή στα 1000mg (500x2), 2 φορές/ημέρα πριν τα γεύματα (πρωινό ή/και βραδινό).
- Αν με την αύξηση της δόσης παρουσιασθούν γαστρεντερικές διαταραχές, ελαττώστε στην προηγούμενη ανεκτή δόση και δοκιμάστε να αυξήσετε τη δόση μελλοντικά.
- Η μέγιστη αποτελεσματική δόση είναι τα 2000mg (1000mg, 2 φορές/ ημέρα) αν και συχνά χορηγούνται 850mg 2 φορές/ημέρα.
Ελάχιστη καλύτερη αποτελεσματικότητα έχει παρατηρηθεί με δόσεις μέχρι 2500mg. Η μέγιστη ανεκτή δόση συχνά περιορίζεται από τις γαστρεντερικές διαταραχές.

Πίνακας 2.

Metformin: Φάρμακο πρώτης επιλογής

Πλεονεκτήματα

- Μειώνει ηπατική παραγωγή γλυκόζης
- Σπανίως υπογλυκαιμία – «εξοικονόμηση» δράσης ινσουλίνης
- Τεκμηριωμένο θετικό Profile ασφάλειας
- Υψηλός αρχικός ρυθμός ανταπόκρισης
- Όχι αύξηση σωματικού βάρους
- Ευνοϊκό λιπιδαιμικό Profile
- Μείωση μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών (UKPDS)

Μειονεκτήματα

- Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης (εξαιρετικά σπάνιος)
- Γαστρεντερικές διαταραχές (έως και 50%)
- Μη ανεκτή (έως και 4% των θεραπευμένων)
- Αντενδείκνυται με
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Υποξαιμικές καταστάσεις

De Fronzo, Ann Int Med 2000, Inzucchi JAMA 2002

μίδη), από την χρονική διάρκεια δράσης της (μακρύτερη δράση από τις νέες σουλφονουριές παρουσιάζει η γλιβενκλαμίδη και κατά δεύτερο λόγο η γλιμεπιρίδη) και οπωσδήποτε από την χορηγούμενη δόση, αφού η έκκριση ινσουλίνης είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. χαρακτηριστικά των σουλφονουριών β' γενιάς στον πίνακα 3).

Πίνακας 3.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΩΝ			
	Γλιβενκλαμίδη	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη
Δοσολογία (mg)	2.5 - 20	40- 320	1 - 8
Αποτελεσματική Δόση κοντά στη Μέγιστη (mg)	5	80	4
Δόσεις / 24ωρο	1 X 2	1 X 2	1 X 1
Διάρκεια Δράσης (ώρες)	18 -24 (>24)	18 -24	24
Αύξηση Βάρους	ΝΑΙ	Ελάχιστο	Ελάχιστο
Σοβαρή υπογλυκαιμία *	6%	<1%	1-2%
Απέκκριση	Νεφρά 50% Χολή 50%	Νεφρ. 80% Χολή 10-20%	Νεφρ. 60% Χολή 40%
Γαστρεντερικές Διαταραχές	1 -2 %	<2%	1 -8%
Συμπτωματική Υπογλυκαιμία	20%	15%	12%
Έλεγχος Παρακολούθησης	HbA1C	HbA1C	HbA1C
Δέσμευση με πρωτεΐνες	>98%	>98%	>98%
	Μη ιονική	Μη ιονική	Μη ιονική
Μεταβολίτες	Μετρίως Δραστικοί	Μετρίως Δραστικοί	Ασθενείς Δραστικοί

*σοβαρή υπογλυκαιμία: γλυκ. αίμ. <60mg/dl

Οι σουλφονουριές είναι ιδιαίτερα δραστικές στην αγωγή του συμπτωματικού διαβητικού ασθενούς λόγω της **ταχείας έναρξης δράσης τους και τουλάχιστον για κάποιο χρονικό διάστημα, της αποτελεσματικότητάς τους** (μειώνουν την HbA1c κατά 1,5% σαν μονοθεραπεία κατά μέσο όρο). Ο περιορισμός προοπτικά στην αγωγή με σουλφονουρία έγκειται στον υψηλό ρυθμό ανεπάρκειας στην μακρόχρονη δράση, που οφείλεται στην αδυναμία τους να βελτιώσουν την λειτουργία και λειτουργικότητα του β-κυττάρου. Αυτό έχει σαν συνέπεια, **η διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου με την σουλφονουρία να διαρκεί λιγότερο σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως οι γλιταζόνες και η μετφορμίνη (όπως έδειξε η μελέτη ADOPT¹⁴).**

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπογλυκαιμία, η οποία συμβαίνει περισσότερο συχνά στα ηλικιωμένα άτομα. Από μελέτες φαίνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης ήπιας υπογλυκαιμίας, είναι 2-4% και της σοβαρής 0,2 έως 0,4 περιπτώσεις/1000 ανθρωποέτη. Η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι πολύ μεγαλύτερη με τις σουλφονουλουρίες α' γενιά και ακολούθως με την γλιβενκλαμίδα. **Η μέγιστη υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών επιτυγχάνεται σχεδόν με την μέση ανώτερη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και έτσι οι υψηλές δόσεις πρέπει γενικά να αποφεύγονται για να μειωθεί έτσι και ο κίνδυνος των υπογλυκαιμιών.** Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αύξηση του σωματικού βάρους (περίπου 2 κιλά).

Παλαιότερα (δεδομένα μελέτης UGDP) οι σουλφονουλουρίες είχαν ενοχοποιηθεί για αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Φαίνεται ότι αυτή η σχέση ίσως αποτελούσε προνόμιο της α' γενιάς σουλφονουλουριών. **Νεότερες μελέτες με χορήγηση σουλφονουλουριών, κυρίως β' γενιάς δεν έδειξαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (UKPDS, ADVANCE¹⁵, ADOPT¹⁶).** Ιδιαίτερα στην ADVANCE, όπου χορηγήθηκε γλικλαζίδη MR δεν υπήρξε ούτε αύξηση θανάτων, ούτε αύξηση εμφραγμάτων στην ομάδα της γλικλαζίδης, ενώ η επίπτωση των υπογλυκαιμιών ήταν μικρή (0,7%) και η αύξηση βάρους επίσης μικρή (0,7kg). Τα ευρήματα αυτά είναι σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης ACCORD (η χορηγούμενη εκεί σουλφονουλουρία ήταν η γλιμεπιρίδη ή η γλιβενκλαμίδα) όπου ως γνωστόν υπήρξε αύξηση θανάτων κατά 14% στην ομάδα παρέμβασης, μεγαλύτερη επίπτωση υπογλυκαιμιών (3,1%) και μεγαλύτερη αύξηση βάρους (3,5kg).

Σε σχετικά πάντως πρόσφατη μεταανάλυση των Selvin και συνεργατών⁶ δείχθηκε ότι η αγωγή με σουλφονουλουρία (σουλφονουλουρία β' γενιάς) συνοδεύθηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (O.R = 0,92 C.I 0,68-1,26) και μείζονος καρδιαγγειακής νοσηρότητας (O.R = 0,89 C.I 0,71-1,11) συγκριτικά με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές ή placebo.

Συμπερασματικά, οι σουλφονουλουρίες αποτελούν μια αποτελεσματική, αξιόπιστη, οικονομική αγωγή. Στα θετικά τους, επίσης, καταγράφεται η μακρόχρονη εμπειρία από την χρησιμοποίησή τους, ενώ στα αρνητικά ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (υπογλυκαιμίες).

Μεγλιτινίδες

Είναι ινσουλινοεκκριτικά επίσης φάρμακα με ταχύτερη και βραχύτερη όμως ινσουλινοέκκριση συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες.

Έχουν μικρότερο χρόνο ημιζωής και για αυτό το λόγο πρέπει να χορηγούνται σε πιο συχνά μεσοδιαστήματα σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες. Απευθύνονται κυρίως στον έλεγχο των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών.

Είναι δύο οι κύριες μεγλιτινίδες. Η **ρεπαγλινίδη** και η **νατεγλινίδη**.

Η ρεπαγλινίδη συνδέεται με το βενζαμιδικό τμήμα του SUR 1 με αποτέλεσμα ασθενέστερη σύνδεση συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες (που συνδέονται είτε με το σουλφονουλουρικό τμήμα του SUR 1 –ισχυρότερη σύνδεση– είτε και με τα δύο τμήματα του SUR 1 –σουλφονουλουρικό, βενζαμιδικό). Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ.

Η νατεγλινίδη, είναι παράγωγο του αμινοξέος φαινυλαλανίνη και δεν είναι απολύτως προσδιορισμένος ο ακριβής μηχανισμός της ινσουλινοεκκριτικής δράσης της (πιθανόν μέσω αύξησης του ATP, αύξηση έκκρισης ινσουλίνης). Μεταβολίζεται κυρίως στους νεφρούς.

Η ρεπαγλινίδη φαίνεται πιο δραστική σε σύγκριση με τη νατεγλινίδη και οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων A1C κατά 1,5% περίπου. Μπορεί να χορηγηθεί (λόγω μεταβολισμού) και σε αρχόμενη νεφρική ανεπάρκεια^{3,4,13}.

Η νατεγλινίδη έχει ταχεία εκκριτική δράση με μικρότερη διάρκεια δράσης συγκριτικά με την ρεπαγλινίδη (3h vs 4h) και με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Ο κίνδυνος αύξησης του σωματικού βάρους με την χορήγηση γλινιδών είναι συγκρίσιμος με εκείνον των σουλφονουλουριών.

Ο συνδυασμός μεγλιτινιδών και μετφορμίνης είναι ένας ενδιαφέρον παθοφυσιολογικός συνδυασμός για την αντιμετώπιση της μεταγευματικής (γλινίδες) αλλά και της υπεργλυκαιμίας νηστείας (μετφορμίνη). Γι' αυτό η ADA και το EASD αποδέχονται την χρήση των γλινιδών αντί των σουλφονουλουριών στο δεύτερο θεραπευτικό βήμα του θεραπευτικού αλγόριθμου¹¹.

Βεβαίως, η εμπειρία και τα δεδομένα από την χρήση των γλινιδών είναι μικρότερα συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες, η συμμόρφωση είναι δυσκολότερη (αφού η αγωγή με γλινίδες προϋποθέτει λήψη γλινίδης πριν κάθε γεύμα, τρεις φορές δηλαδή ημερησίως), ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες με ισχυρά καταληκτικά καρδιαγγειακά τελικά σημεία από την χρήση γλινιδών.

Αναστολείς α-γλυκοζιδάσης

Οι αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης επιβραδύνουν την απορρόφηση των πολυσακχαριτών από το εγγύς λεπτό έντερο, ελαττώνοντας με αυτόν τον τρόπο τα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία.

Υστερούν σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τις σουλφονουλourίες και την μετφορμίνη καθώς η χορήγησή τους οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της HbA1c κατά 0,5-0,8%.

Δεν προκαλούν αύξηση βάρους, ούτε αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Ίσως παρουσιάζουν και πιθανή ευνοϊκή (αγνώστου αιτιολογίας) **καρδιαγγειακή επίδραση.** Καλά τεκμηριωμένη κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ (STOP-NIDDM μελέτη¹⁹) έδειξε σημαντική ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των εμφραγμάτων.

Οι κύριοι περιορισμοί για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών είναι η ανάγκη για συχνή λήψη τους (πριν κάθε γεύμα), που δημιουργεί προβλήματα συμμόρφωσης, και η μειωμένη ανοχή τους που οφείλεται στις συχνές γαστρεντερικές παρενέργειες που παρουσιάζουν (μετεωρισμός, αέρια, διάρροιες κλπ). Στις κλινικές μελέτες που χορηγήθηκαν αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης το 25-40% των ασθενών διέκοψε την θεραπεία εξ' αιτίας αυτών των παρενεργειών.

Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)

Οι TZDs ή γλιταζόνες (ροζγλιταζόνη και πιογλιταζόνη) είναι αντιδιαβητικοί παράγοντες που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης, γι' αυτό καλούνται και «**ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης**».^{20,4,5}

Η δράση τους επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των PPARγ υποδοχέων. Οι PPARγ είναι ειδικοί πυρηνικοί υποδοχείς που είναι συγχρόνως και μεταγραφικοί παράγοντες που επαναπρογραμματίζουν την γονιδιακή έκφραση όταν ενεργοποιηθούν. Οι PPARγ εκφράζονται κυρίως στον λιπώδη ιστό και κατά δεύτερο λόγο στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ.

Οι TZDs θεωρούνται ισχυροί και εκλεκτικοί αγωνιστές των PPARγ υποδοχέων, με αποτέλεσμα να αυξάνουν την έκφραση μιας σειράς γονιδί-

ων όπως λιποπρωτεϊνική λιπάση, γλυκοκινάση, GLUT-4, PEPCK, FATP κ.λπ., που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων.

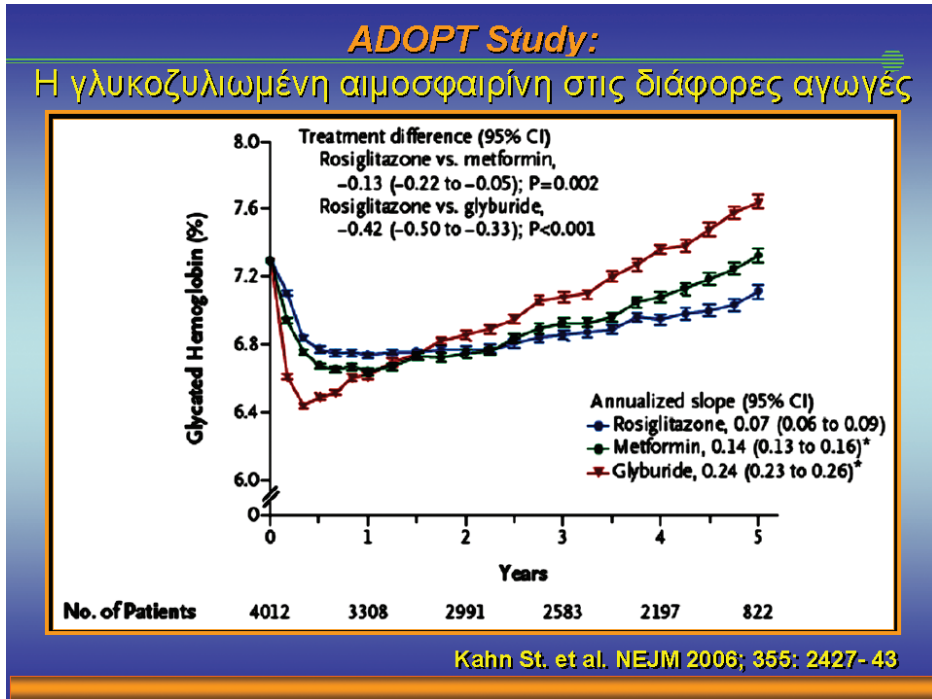
Η ενεργοποίηση των PPAR γ από τους TZDs διαφοροποιεί επίσης τα μεγάλα ινσουλινοάντοχα λιποκύτταρα (της κοιλιακής περιοχής) σε μικρά ινσουλινοευαίσθητα λιποκύτταρα (της υποδόριας περιοχής) που εκκρίνουν σημαντικά μικρότερες ποσότητες ελεύθερων λιπαρών οξέων, TNF α και λεπτίνης (που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης) και παράλληλα μεγαλύτερες ποσότητες αντιγονεκτίνης (που βελτιώνει την ευαισθησία στην ινсуλίνη), μειώνοντας την ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ και τους μύες.

Αυτή η ευνοϊκή επίδραση των TZDs στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, την μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα και εμμέσως την βελτίωση της λειτουργίας του β -κυττάρου (λόγω της μείωσης της γλυκο- και λιποτοξικότητας). Σε πειραματικά μοντέλα πάντως, δείχθηκε και άμεση βελτιωτική επίδραση των TZDs στην λειτουργικότητα των β -κυττάρων των πειραματόζωων με μείωση της απόπτωσης και της ίνωσης των νησιδίων.

Αλλά και σε ανθρώπινες κλινικές προοπτικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η ευνοϊκή δράση των TZDs στην λειτουργία των β -κυττάρων συγκριτικά με τις άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Συγκεκριμένα, στην μελέτη ADOPT¹⁴ η ροσιγλιταζόνη σαν μονοθεραπεία, διατήρησε την γλυκαιμική ρύθμιση για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με την μετφορμίνη ή την γλιβενκλαμίδα (βλ. εικόνα 1).

Οι TZDs σαν μονοθεραπεία, οδηγούν σε ελάττωση της HbA1c κατά 0,5-1,4%, ενώ φαίνεται ότι παρουσιάζουν και άλλες «πλειοτροπικές» δράσεις:^{22,13,20}

Εικόνα 1.



- **Βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας**, ιδιαίτερα η πιογλιταζόνη η οποία φαίνεται πως παρουσιάζει και δράση ευοδωτική των PPARα υποδοχέων, με αποτέλεσμα σαφή υπολιπιδαιμική δράση. Ενδεικτικά, στην μελέτη PROACTIVE²¹ (τρίχρονη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη), η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 12% τα τριγλυκερίδια και αύξησε κατά 19% την HDL.
- **Μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης**. Στις διάφορες μελέτες φαίνεται μια μείωση κατά 4mm Hg της συστολικής και κατά 2mm Hg της διαστολικής.
- **Σημαντική δράση σε πολλούς παράγοντες και πτυχές της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας**. Ενδεικτικά, σε κλινικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί μείωση του NF-kB, των μορίων προσκόλλησης, της πρωτεΐνης MCP-1, του PAI-1, των μεταλοπρωτεϊνών-9, της μικρολευκωματινουρίας κ.λπ. (βλ. εικόνα 2).